UNIVERSITÉ PAUL SABATIER — TOULOUSE III
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 113

L'adhésivité plaquettaire dans l'hémostase de la période post-opératoire

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1972

PAR

CHRISTIAN LACOMBE

Membres du Jury

MM. DOUSTE-BLAZY, Président.
DARDENNE
BOUISSOU
BIERME
Assesseurs
JUSKIEWENSKI, Suppléant.

IMPRIMERIE FORESTIÉ
23, RUE DE LA RÉPUBLIQUE
MONTAUBAN

1972

L'adhésivité plaquettaire dans l'hémostase de la période post-opératoire

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER — TOULOUSE III
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 113

L'adhésivité plaquettaire dans l'hémostase de la période post-opératoire

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1972

PAR

CHRISTIAN LACOMBE

Membres du Jury

MM. DOUSTE-BLAZY, Président.
DARDENNE
BOUISSOU
BIERME
JUSKIEWENSKI, Suppléant.

Assesseurs

IMPRIMERIE FORESTIÉ
23, RUE DE LA RÉPUBLIQUE
MONTAUBAN

1972

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. Lareng
1er Vice-Président	M. Mathis
2e Vice-Président	M. Martin
3e Vice-Président	M. Mouniq

Tableau du Personnel

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. Monnier	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. Enjalbert

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. Calvet	Doyen honoraire	M. Lazorthes
Doyen honoraire	M. Brustier		
Professeur honoraire	M. Vallois	Professeur honoraire	M. Bouisset
Professeur honoraire	M. Tapie	Professeur honoraire	M. Calmettes
Professeur honoraire	M. Delas	Professeur honoraire	M. Thomas
Professeur honoraire	M. Riser	Professeur honoraire	M. Lagrot
Professeur honoraire	M. Bugnard	Professeur honoraire	M. Desforges-Meriel
Professeur honoraire	M. Vincent	Professeur honoraire	M. Fabre P.
Professeur honoraire	M. Morel	Professeur honoraire	M. Jahier

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. Dardenne	P	Clinique Rhumatologique	M. Ruffie R.	P
Clinique Médicale Sud	M. Gadrat	P	Accouchement et Obstétricie Sociale	M. Monrozies	P
Clinique Chirurgicale	M. Ficat	R	Anatomie	M. Bastide	P
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. Poulhes	R	Anatomie Pathologique	M. Fabre J.	P
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. Grimoud	P	Anatomie Appliquée	M.	..
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. Pasquié	P	Anesthésie et Réanimatios	M. Lareng L.	P
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M.	..	Bactériologie	Mme Enjalbert	R
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. Enjalbert	R	Biophysique Médicale A	M. Auvergnat	P
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. Bazex	P	Biophysique Médicale B	M. Bru	R
Clinique des Maladies des Voies Urinaires	M. Lhez	P	Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. Calazel	R
Clinique des Maladies Infectieuses	M. Armengaud	P	Chimie Biologique	M. Valdiguié P.	P
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. Sorel	P	Electro-Radiologie	M. Marquès	R
Clinique Médicale de la première enfance	M.	..	Embryologie Générale	M. Broussy J.	P
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. Lazorthes G.	R	Hématologie	M. Ruffie J.	P
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. Geraud	R	Histologie	M. Bimes	R
Clinique Obstétricale	M. Pontonnier	R	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. Denard	P
Clinique Odonto-Stomatologique	M. Cadenat	R	Hygiène et Médecine Sociale	M. Monnier	P
Clinique Ophtalmologique	M. Deodati	R	Immunologie	M. Ducos	P
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. Calvet	P	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. Planques	P
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. Delaude	P	Pathologie Chirurgicale	M. Dambrin	P
			Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. Boulard	P
			Pathologie Médicale	M. Ribaut	P
			Physiolgoie	M. Laporte Y.	R
			Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. Baisset	R
			Séméiologie et Clinique Médicale	M. Laporte J.	P
			Thérapeutique	M. Darnaud	R

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. Bouissou	R	Médecine Générale	M. Rascol	P
Biochimie Médicale	M. Douste-Blazy	R	Oto-Rhino-Laryngologie	M. Claux	R
Chirurgie Générale	M. Gedeon	R	Physiologie	M. Montastruc	R
Histologie et Embryologie	M. Guilhem	R	Physiologie	M. Bessou	P
Histologie et Embryologie	M. Planel	P	Pneumo-Phtisiologie	M. Migueres	R

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. Fabre J.	P	Médecine Générale et Thérapeutique	M. Bollinelli	P
Bactériologique, Parasitologique, Virologie	Mme Lareng M.B.	P	Médecine Générale	M. Arlet	R
Biochimie Médicale	M. Valdiguié P.	R	Pédiatrie	M. Dalous	P
Carcinologie	M. Estrade	P	Neuro-Chirurgie	M. Espagno J.	P
Chirurgie Générale	M. Sarrazin	R	Psychiatrie	M. Gayral	P
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. Eschapasse	P	Médecine Générale Thérapeutique	M. Suc	R
Electro-Radiologie	M. Pons	P	Pédiatrie	M. Régnier	P
Electro-Radiologie	M. Roulleau	R	Médecine Générale	M. Ribet	R

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	M. Juskiewenski	R	Médecine Légale	M. Grezes-Rueff	P
Anesthesiologie	M. Virenque C.	R	Médecine du Travail	M. Pujol M.	P
Bactériologie-Virologie	Mme Didier	R	Nephologie	M. Conte J.	P
Biophysique	M. Regis	R	Neuro-Chirurgie	M. Lazorthes Y.	R
Biophysique	M. Guiraud R.	P	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. Utheza G.	R
Cardiologie	M. Bounhoure	R	Parasitologie	M. Larrouy	P
Chirurgie Générale	M. Escat J.	R	Pédiatrie Génétique Medicale	M. Rochiccioli	R
Chirurgie Générale	M. Costagliola	P	Pneumo-Phtisiologie	M. Albarède J.L.	P
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. Puel	R	Pneumo-Phtisiologie	M. Jover	R
Dermatologie, Vénéréologie	M. Dupré	R	Physiologie	M. Geral J.P.	R
Gynécologie et Obstétrique	M. Pontonnier G.	R	Physiologie	M. Pagès B.	P
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. Soleilhavoup	P	Radiologie	M. Combes P.	P
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. Bierme R.	R	Rhumatologie	M. Fournié A.	P
Médecine Générale et Thérapeutique	M. Bes	R	Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. Salvador M.	P
Médecine Interne	M. Fedou R.	P	Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. Pontonnier F.	P
Médecine Interne	M. Le Tallec	R	Urologie		

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	M. Gaubert	P	Ophtalmologie	M. Bec	P

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	M. Souquet	P	Pathologie Expérimentale	M. Gleizes	P
Pathologie Chirurgicale	M. Dieulafé	R	Obstétrique	M. Espagno G.	R

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

Psychiatrie	M. Laboucarie	P

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université M. Prineau J.P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MA MARRAINE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DOUSTE-BLAZY

Professeur de Biochimie médicale

Vous nous faites aujourd'hui le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse et de juger notre travail.

Vous nous avez accueilli avec une bienveillante sollicitude.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer, ici, notre respectueuse admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DARDENNE

Professeur de clinique médicale et cardiologique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu le privilège de vous compter parmi nos maîtres. Permettez-nous de vous remercier et de vous exprimer notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Professeur d'Anatomie Pathologique
Médecin Biologiste des Hôpitaux

Nous avons toujours apprécié la rigueur de votre enseignement. Nous sommes très honorés par votre présence à notre jury de thèse.

Veuillez croire à notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BIERME

Maître de Conférences agrégé d'Immunologie, d'Hématologie et des maladies du sang

Biologiste des Hôpitaux
Chef de service au Centre de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique humaine

Vous avez suivi avec beaucoup d'intérêt l'élaboration de ce travail et vous nous avez sans cesse aidé de vos conseils.

Votre aide nous a été très précieuse et nous vous assurons de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR S. JUSKIEWENSKI

Maître de Conférences agrégé d'Anatomie et d'Organogénèse
Chirurgien des Hôpitaux

Vous avez bien voulu accepter d'être notre juge.

Nous vous sommes infiniment reconnaissant de l'honneur que vous nous faites.

PLAN

PREFACE

ADHESIVITE PLAQUETTAIRE

I. — Introduction — Généralités
II. — Rappel physiologique
III. — Méthodes d'étude

L'HEMOSTASE DANS LA PERIODE POST-OPERATOIRE

I. — Introduction
II. — Rappel physiopathologique
III. — Moyens d'étude

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

I. — Méthodologie
II. — Résultats
III. — Commentaires

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

PRÉFACE

A l'occasion de notre passage au Poste de Transfusion sanguine de Castres, sous la direction du Docteur DAVER, nous nous sommes intéressé aux problèmes que pose l'hémostase dans la période postopératoire.

Le Docteur DAVER, qui travaille depuis de longues années sur la coagulation et la fibrinolyse, a mis à notre disposition ses techniques d'études, grâce auxquelles nous avons pu aborder ce problème. Par ailleurs, le Docteur DAVER ayant mis au point, à l'occasion du travail de Noé, une technique d'étude de l'adhésivité plaquettaire aux billes de verre, il nous a paru particulièrement intéressant d'en étudier les variations dans la période post-opératoire.

Notre travail comportera dans un premier temps un rappel théorique des fonctions plaquettaires et notamment de l'adhésivité. Ensuite, après quelques notions fondamentales sur la coagulabilité dans la période postopératoire et ses moyens d'étude, nous rapporterons notre protocole expérimental et notre méthodologie. Enfin, nous analyserons les résultats obtenus.

Qu'il nous soit permis d'exprimer à M. le Docteur DAVER, biologiste à Castres, toute la reconnaissance que nous lui devons. Il nous a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire ; il nous a guidé tout au long de notre travail et nous a fait bénéficier de sa grande expérience qu'il a bien voulu enrichir de son amitié.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux et fidèle attachement.

Nous sommes infiniment reconnaissant à M. le Docteur DE BOISSEZON, biologiste, chargé de recherches à l'I.N.S.E.R.M., d'avoir bien voulu nous consacrer un peu de son temps si précieux et de nous avoir aidé de ses conseils.

Nous remercions Monsieur le Docteur BONEU de son accueil amical et du grand intérêt qu'il a porté à notre travail.

Nous tenons à remercier MM. les Docteurs GALIBERT, LONJON, VAUJOUR et LARRAUD, chirurgiens à Castres, et M^mes^ les Docteurs

LACLAVETINE et CINQUABRE, médecins anesthésistes, qui nous ont offert leur collaboration efficace et amicale et grâce auxquels ce travail a été possible.

Les prélèvements et une partie des examens biologiques ont été réalisés par le laboratoire de biologie médicale de Castres. Nous remercions MM. PARINAUD et EMOND, biologistes, de l'accueil amical qu'il nous ont toujours réservé dans leur laboratoire, de leurs critiques et de leurs conseils.

Nous remercions M. RICŒUR, du Centre d'Etudes pour l'industrie pharmaceutique, qui a bien voulu assurer l'analyse statistique de nos résultats.

Nous sommes reconnaissant à M. le Docteur TOULEMONDE F. et à l'équipe du laboratoire CHOAY, de l'aide qu'ils nous ont apportée pour l'impression de notre thèse.

ADHÉSIVITÉ PLAQUETTAIRE

I. — **Introduction : Généralités**

II. — **Rappel physiologique**

III. — **Méthodes d'étude**

I

INTRODUCTION

Les plaquettes sont des éléments figurés du sang circulant qui se présentent comme de petites cellules anucléées de 1,5 à 2 μ de diamètre, au nombre d'environ 200 à 400 000 par mm^3 de sang entier en périphérie (Dufault et col. [91]).

On retrouve les plaquettes principalement en dehors du sang périphérique, dans le poumon et la rate ; elles sont absentes du canal thoracique.

Wright, en 1906, a émis l'hypothèse selon laquelle les plaquettes dérivent des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Cette hypothèse s'est trouvée vérifiée par les travaux de Bessis qui, grâce à la technique de microcinématographie, a démontré que les plaquettes se forment par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes. La lignée comprend successivement le mégacaryoblaste et le mégacaryocyte basophile qui dérive du précédent par endomitose. Les mitoses cessent, la maturation se poursuit et il se constitue ainsi un mégacaryocyte granuleux qui se caractérise par l'apparition de granules denses et de membranes de démarcation dans le cytoplasme. Lorsque le cytoplasme a subi cette évolution, un mégacaryocyte plaquettaire apparaît qui va se fragmenter dans la circulation. Un type de plaquette réticulée a été observé récemment par Ingram et Coopersmith (171) chez le chien à la suite d'une hémorragie aiguë. Ces cellules sont plus volumineuses et plus denses, et montrent, après coloration au « *New Methylene Blue* » (N.M.B.), un reticulum de granulations grossières (171). Elles sont probablement analogues aux réticulocytes. La substance que colore le N.M.B. est de l'A.R.N., aussi ces plaquettes dériveraient de mégacaryocytes immaturés (171). A cet égard, il est intéressant de noter que Booyse et Rafelson, en 1967, ont observé, sous certaines conditions, la présence d'un A.R.N. messager dans les plaquettes humaines. Ces plaquettes réticulées pourraient donner un aperçu de la thrombocytopoièse (171). La durée de vie moyenne des plaquettes est de l'ordre de 8 à 10 jours. Elle a été estimée grâce à l'emploi de plaquettes marquées par les isotopes [^{32}P, ^{14}C-sérotonine, ^{35}S, ^{35}S-méthionine, diisopropylfluorophosphate (D.F.P.) sous forme de DF ^{32}P ou D.F.P. ^{3}H, ^{51}Cr, ^{75}Se-méthionine (45, 274)]. La technique du ^{51}Cr, utilisée

par de nombreux auteurs (Najean et col. [274], Burger et Rihmer [47], Harker et Finch [138], Von Adam et col. [3]), a permis de donner une estimation de la durée de vie plaquettaire de l'ordre de 8 à 12 jours ; Najean et col (274), Brodsky et col (45) en utilisant la ^{75}Se-méthionine comme marqueur ont obtenu une estimation de la durée de vie plaquettaire de l'ordre d'une dizaine de jours. A la fin de ce laps de temps, les plaquettes sont détruites dans le système réticulo-endothélial, notamment dans la rate et le foie (Burger [47]) par les macrophages.

Les plaquettes jouent un rôle très important dans l'hémostase, qui a été mis en évidence dès la fin du siècle dernier par Zahn, Bizzozero, Eberth et Schimmelbush. Les organismes multicellulaires qui possèdent un système vasculaire présentent tous un même type de réponse à une lésion des vaisseaux. Cette réponse consiste en l'accumulation au niveau de la blessure d'éléments figurés et en la stabilisation de cette masse par un coagulum de protéines (Zahn, en 1872 ; Bizzozero, en 1881 ; Hovig, en 1967 ; Mustard, en 1969). Ces éléments figurés, qui entrent ainsi en jeu chez les mammifères et chez l'homme, sont les plaquettes (266). C'est Hayem qui a souligné le rôle hémostatique des amas plaquettaires dans ce qu'il a appelé le « clou hémostatique ».

Le rôle des plaquettes est très important dans les trois phases de l'hémostase :

— Hémostase primaire,
— Coagulation proprement dite,
— Fibrinolyse.

1° *Rôle des plaquettes dans l'hémostase primaire :*

Trois composantes interviennent : vasculaire, plaquettaire et plasmatique, ces deux dernières étant étroitement liées.

A) — Phénomènes vasculaires : Dès la section vasculaire, on constate une vasoconstriction locale qui diminue le courant circulatoire et rétrécit la brèche vasculaire. Son efficacité est limitée et elle est induite par les catécholamines véhiculées dans l'atmosphère périplaquettaire.

B) — Facteurs plaquettaires et plasmatiques : La fixation de la plaquette à la paroi vasculaire représente le stade initial de l'hémostase et de la thrombose (Hugues [169]). Ce phénomène est fonction de facteurs hémodynamiques locaux et dépend des propriétés de surface des plaquettes et de l'intima. On distingue quatre stades qui sont en réalité intriqués :

a) Adhésion des plaquettes au niveau des structures sous-endothéliales, membrane basale ou collagène (Hugues [169], Allain et col. [7]).

b) Libération des constituants plaquettaires sous l'action du collagène, tels que l'A.D.P., les catécholamines, le facteur 3 plaquettaire, le facteur 4 plaquettaire.

c) Agrégation plaquettaire d'abord réversible, avec formation d'un clou plaquettaire qui est encore perméable. Les plaquettes sont encore bien individualisées. L'A.D.P. qui déclenche cette agrégation a deux origines :

— une extrinsèque provenant des cellules lésées (globules rouges, cellules endothéliales) ;
— une intrinsèque provenant des plaquettes elles-mêmes.

Dans ce phénomène entrent en jeu, outre les plaquettes et l'A.D.P., les ions bivalents tels que le Ca^{++} et certains facteurs plasmatiques dont le fibrinogène.

d) Agrégation plaquettaire irréversible anciennement appelée métamorphose visqueuse : elle se caractérise par la perte de l'individualité morphologique des plaquettes qui fusionnent. Le clou plaquettaire devient imperméable et le saignement cesse. La thrombine périplaquettaire semble jouer à ce stade un rôle majeur. La thrombine est formée par deux mécanismes :

— par activation du système intrinsèque ;
— par activation du système extrinsèque.

La thrombine entraîne une série de modifications, morphologiques et biochimiques, irréversibles qui aboutissent à la destruction des structures plaquettaires. La membrane plaquettaire se vide de son contenu et tous les constituants plaquettaires qui n'avaient pas encore été libérés se retrouvent ainsi déposés dans le plasma (J.-P. Allain et col. [7]).

2° *Rôle des plaquettes dans la coagulation proprement dite :*

La coagulation in vivo est indissociable de l'hémostase primaire et les plaquettes y jouent un rôle apparemment primordial :

— apport d'énergie ;
— effet de surface ;
— libération de micelles phospholipidiques ou facteur 3 plaquettaire (P.F. 3). Le P.F. 3 est un facteur procoagulant qui intervient dans la dégradation de la prothrombine en thrombine (Seegers [336], Seegers et col [337]) ;

— organisation et rétraction du caillot hémostatique : en présence de plaquettes la fibrine se forme d'abord au contact des agrégats plaquettaires qui constituent ensuite les nœuds du réseau fibrineux sur lequel ils avancent des pseudopodes (Josso [185]). L'activation de la thrombosthénine plaquettaire, au cours de l'hémostase primaire, entraîne une contraction des agrégats plaquettaires et la rétraction du réseau de fibrine qui enserre les autres éléments figurés du sang et laisse exsuder le sérum (Josso [185]). Le nombre et la qualité des plaquettes interviennent ainsi dans le phénomène global de la rétraction du caillot.

3° *Rôle des plaquettes dans la fibrinolyse :*

On connaît depuis un certain temps l'existence de facteurs plaquettaires intervenant dans le système fibrinolytique (Jonhson et Schneider [183], Holemans et Gross [155], Larrieu [198], Caen [50]). En effet, en 1953, Jonhson et Schneider [183] ont démontré l'existence de l'activité d'une antifibrinolysine plaquettaire. Cette antifibrinolysine semble être localisée à l'intérieur des plaquettes ; seule une faible partie est adsorbée à la surface (Holemans et Gross [155]). Cette antiplasmine plaquettaire serait supportée par une protéine ayant une mobilité électrophorétique voisine de celle de l'albumine (Moriau [250]).

Holemans et Gross ont signalé que les plaquettes exercent un effet inhibiteur sur la fibrinolyse induite par l'urokinase (155). Den Ottolander et col. (289) ont précisé que les plaquettes possèdent 40 % de l'activité totale de l'antiurokinase.

II

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Les plaquettes possèdent un certain nombre de propriétés qui leur permettent de jouer un grand rôle dans la formation du caillot, et dans l'hémostase en général. Parmi ces propriétés, il en est deux qui sont extrêmement importantes :

— l'adhésivité,
— l'agrégation suivie du « release ».

Dans le cadre de notre étude, nous nous bornerons à l'étude de l'Adhésivité.

On appelle adhésivité plaquettaire la propriété que possèdent les plaquettes sanguines d'adhérer à une surface mouillable (Rosner et col. [324]).

Dans un vaisseau lésé, on sait depuis les travaux de Zahn, en 1872, Bizzozero, en 1881, qu'en cinq minutes se forme au niveau de la lésion un bouchon qui empêche bientôt toute extravasation. Ce que Hayem a appelé le « clou hémostatique » est composé d'une masse plaquettaire avec, en périphérie, une couche de fibrine et de globules rouges. Ces plaquettes ont réagi avec le collagène situé sous l'endothélium lésé, y adhèrent puis s'agrègent les unes aux autres sous l'influence de l'A.D.P. qu'elles ont libéré à la suite de leur adhésion (Rosner [323]). A ce stade, le caillot est encore friable, car l'agrégation plaquettaire est encore réversible. Puis les plaquettes fusionnent et perdent toute individualité morphologique : l'agrégation est irréversible ; le clou plaquettaire devient imperméable ; le saignement s'arrête. La thrombine périplaquettaire joue un rôle majeur au cours de cette dernière étape.

Il est accepté actuellement que la première étape de l'hémostase (et apparemment l'une des premières dans la thrombose) est l'adhésion des plaquettes au vaisseau, mais cette adhésion demeure difficile à estimer (Caen [51]).

Il convient de distinguer la simple apposition, contact fortuit du thrombocyte avec la paroi, de son adhésion intime et non dissociable ; mais, malheureusement, il est souvent malaisé de faire la distinction entre les deux phénomènes (Hugues [169]).

Il faut aussi se rappeler que les plaquettes peuvent s'accoler dans le torrent circulatoire à la suite de l'administration intra-

veineuse de certains agents agrégants, et que adhésion et agrégation s'observent dans certaines conditions expérimentales, en l'absence de toute paroi vasculaire (HUGUES [169]), comme c'est le cas dans la technique des shunts extra-corporels de MUSTARD et col. (266), ou dans celle de la boucle de CHANDLER (60).

On a pendant longtemps considéré que l'adhésion des plaquettes sur la paroi des vaisseaux lésés se faisait uniquement au niveau du collagène mis à nu par la solution de continuité de l'endothélium vasculaire.

I. — ADHESIVITE DES PLAQUETTES AU COLLAGENE

Dès 1952, HUGUES notait, lors d'observations microscopiques de clous hémostatiques, la fréquence, dans leur voisinage, d'éléments fibrillaires sur lesquels les plaquettes se fixaient avec la même rapidité qu'à la brèche vasculaire elle-même (169). Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à l'action de ces structures sur les plaquettes. Ainsi, en 1959, BOUNAMEAUX décrivait l'adhésion des plaquettes aux structures fibrillaires de l'aorte (266). Les études réalisées ensuite avec les mésentères de rat ou de lapin, bien dilacérés, pour mettre à nu les éléments conjonctifs, ont montré une adhésion immédiate, irréversible, des plaquettes aux fibres conjonctives. En 1963, HOVIG a apporté des précisions sur le rôle du collagène, par la mise en évidence de l'effet inhibiteur de la collagénase sur l'agrégation des plaquettes induite par des suspensions de tissu conjonctif (210). Au même moment, on démontrait la libération de nucléotides agrégants plaquettaires sous l'influence du collagène (SPAET et ZUCKER [358]).

En 1964, HUGUES et LAPIÈRE, utilisant des fibres purifiées polymérisées de collagène de peau de cobaye, ont reproduit et observé in vitro, au microscope à contraste de phases, les trois premiers temps de l'hémostase primaire : adhésion irréversible, agrégation, homogénéisation (210). CAEN et LEGRAND (54) ont décrit les conditions d'utilisation d'un collagène purifié de peau de veau dans un test turbidimétrique permettant l'étude quantitative de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire au collagène, et l'obtention des courbes d'agrégation reproductibles à la température du laboratoire ou à 37° C. Ces courbes se déroulent en deux phases :

— une phase de latence correspondant à l'adhésion des plaquettes aux fibres de collagène, marquée par une légère

augmentation de densité optique due à un gonflement des plaquettes au contact des fibres ;

— une phase d'agrégation due à la libération de nucléotides agrégants plaquettaires sous l'influence du collagène, marquée par une chute de densité optique.

Spaet et Lejnieks (357) ont également proposé, plus récemment, une technique d'estimation de l'adhésion des plaquettes au collagène, analogue.

Malgré la concordance de ces informations, l'unanimité n'est pas encore faite en ce qui concerne le rôle exact du tissu conjonctif dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Ainsi, au cours de la thrombogenèse, différents auteurs n'ont pu mettre en évidence le contact des plaquettes avec les fibres de collagène (169).

L'adhésivité des plaquettes au tissu conjonctif est un phénomène précoce et essentiel du processus d'hémostase et le collagène est un matériel hautement réactif dans ce processus (Mustard et col. [261]).

L'adhésion plaquettaire au collagène est un phénomène rapide, ne nécessitant la présence d'aucun cofacteur : ni protéine plasmatique, ni Ca^{++}, ni Mg^{++}. Elle est irréversible (169). Cependant, récemment, Rodman et Mason (322) ont reconnu que les facteurs I et XII, au moins en faibles quantités, seraient nécessaires à une adhésion plaquettaire adéquate.

Toutes les plaquettes n'auraient pas les mêmes possibilités d'adhésion au collagène (169). Hirsh et col. (152) ont observé que des plaquettes jeunes adhèrent au collagène plus volontiers que des plaquettes plus âgées. D'autres observations plaident en ce sens. Ainsi Kummer et col. (200) rapportent que l'adhésivité des jeunes plaquettes de chien est plus élevée par comparaison à celle d'une population de plaquettes normales, tandis que l'adhésivité des plaquettes âgées demeure dans des limites normales. Les observations de Legrand (210) semblent devoir également le confirmer. Ainsi, lorsque l'on met en présence du collagène et des plaquettes traitées au ^{35}S ou à la ^{14}C-glycine, qui marquent les plaquettes dès leur origine, toute la radioactivité se retrouve au niveau des plaquettes ayant adhéré au collagène, alors que les plaquettes n'ayant pas adhéré ne sont pas marquées. Au contraire, après marquage des plaquettes in vivo, au $DF^{32}P$ qui se fixe au niveau des plaquettes, quel que soit leur âge, on observe aucune différence dans la radioactivité des plaquettes ayant adhéré au collagène par rapport à la radioactivité de celles qui n'ont pas adhéré (210). Pourtant, Spaet et Lejnieks

(357), au cours de leurs investigations, ont constaté que, en présence de collagène suffisant, toutes les plaquettes adhèrent. Une taille plus grande des jeunes plaquettes pourrait, selon Spaet et Lejnieks, peut-être expliquer ces resultats contradictoires (357). Si l'on soumet les plaquettes à un gradient de densité, on peut séparer ces plaquettes jeunes, qui sont plus lourdes, car plus riches en glycogène et en nucleotides. Ainsi les plaquettes jeunes adhérant au collagène, et transportant chacune davantage de materiel, donneraient à tort des valeurs d'absorption plus élevées qu'un nombre egal de plaquettes plus âgées (Spaet et Lejnieks [357]).

Hirsh et col. (152) ont observe une augmentation de l'adhesivité plaquettaire chez les sujets presentant une affection thromboembolique, et ont rattache cette constatation à la plus grande adhésivité des plaquettes jeunes. Kummer et col. (200) pensent, au contraire, qu'il n'y a pas de correlation entre l'âge des plaquettes et leur participation au processus hémostatique.

Les proprietés physico-chimiques des membranes plaquettaires interviendraient dans le mecanisme de l'adhesion. Si le site membranaire responsable de l'adhesion n'est pas connu, on sait, et nous l'avons vu, que la membrane plaquettaire presente à son niveau des enzymes et des charges electriques négatives. L'adhesion des plaquettes pourrait provenir d'une modification dans la distribution des charges sur les plaquettes (Mustard et Packham [206]). Ces charges electriques negatives sont portées, en particulier, par les acides sialiques. Les acides sialiques pourraient, dès lors, jouer un rôle important, car la neuraminidase a pour effet, à la fois de diminuer la mobilite électrophorétique des plaquettes et d'inhiber l'adhesion des plaquettes à toute surface etrangère (Legrand [210]).

A la suite de ces observations, on peut penser que l'adhesion plaquettaire pourrait être un phenomène electrostatique, cependant, des observations recentes semblent militer en faveur d'une base enzymatique.

1. - *Adhésion plaquettaire : phenomène electrostatique :*

Les liaisons intramoleculaires et intermoleculaires du collagène pourraient, en se formant, faire intervenir les charges électriques, localisees sur les bandes sombres et claires. Au cours de la maturation, un masquage progressif des charges electriques positives (portees par les groupements amines) pourrait

se produire ; or, les charges négatives des membranes plaquettaires (dues à leur richesse en acide sialique) sont souvent incriminées dans le phénomène d'adhésion des plaquettes au collagène. Par suite, plus les fibres seraient mûres et moins elles auraient de charges positives disponibles à l'égard des charges négatives des membranes plaquettaires (LEGRAND [210]).

2. - *Adhésion plaquettaire : phénomène enzymatique :*

JAMIESON et col. (175) ont proposé, récemment, une théorie enzymatique pour expliquer le phénomène d'adhésion. Selon eux, en effet, l'adhésion résulterait de la constitution d'un complexe enzyme-substrat entre un enzyme lié à la membrane et la fraction polysaccharidique du collagène. Grâce à la technique de BARBER et JAMIESON (22), ils ont été à même d'isoler de la membrane plaquettaire un enzyme, la collagène-glucose transferase. Cet enzyme a pour propriété d'assurer le transfert spécifique du glucose de l'U.D.P.G. aux groupements prosthétiques polysaccharidiques incomplets du collagène. Cette hypothèse est intéressante car JAMIESON et col. ont montré que l'action de cet enzyme pouvait être inhibée par des réactifs thiolés, par blocage des groupes epsilon-amine du collagène, par la D-glucosamine, par l'aspirine, et qu'elle était détruite par le traitement du substrat à la collagénase. Les traits de cet enzyme ne sont pas sans rappeler ceux que nous avons pu observer, comme étant caractéristiques du phénomène d'adhésion des plaquettes au collagène. JAMIESON et col. (175) montrent en outre que les glycopeptides isolés après traitement à la collagénase, se révèlent comme des inhibiteurs efficaces et de la collagène glucose transférase et du phénomène d'adhésion des plaquettes au collagène, alors que les peptides non-polysaccharidiques s'avèrent inefficaces. Ils ont enfin constaté que l'adhésion des plaquettes au collagène est aussi inhibée par l'U.D.P.G.

Ainsi, le phénomène d'adhésion est inhibé par des agents qui bloquent le site actif de l'enzyme ou qui, à l'instar de l'U.D.P.G., mettent un terme à la réaction enzymatique, en détruisant le complexe substrat-enzyme (JAMIESON et col. [175]). ROSEMAN, en 1970, conclut que le phénomène d'adhésion des plaquettes au collagène apparaît être un cas spécifique d'un mécanisme général de l'adhésion intercellulaire, qui implique l'interaction mutuelle de multiglucosyl transférases et de glycoprotéines incomplètes à la surface de cellules adhérantes (JAMIESON et col. [175]).

Les deux théories ne sont peut-être pas opposées mais pourraient être, au contraire, complémentaires.

Modifications des plaquettes induites par le collagène :

Hovig (165) a montré, grâce au microscope électronique, que la distance entre la membrane externe plaquettaire et la surface du collagène est moindre que celle entre les membranes de surface des plaquettes dans les agrégats plaquettaires. Il a estimé celle-ci entre 20 et 30 A°. Il a également observé des ruptures dans la membrane plaquettaire. Au cours de certaines expériences, Mustard et col. (266) ont constaté que des plaquettes en contact avec les petites fibres de collagène les enferment complètement, ce qui peut représenter la phagocytose.

Après adhésion au collagène, les plaquettes augmentent de volume, phénomène connu sous le nom de « swelling » et subissent un réarrangement interne. Les mitochondries ainsi que les granules sont au centre, enserrés dans un anneau étroit constitué par la bande microtubulaire (White [384]). En même temps, la forme des plaquettes se modifie avec l'apparition de nombreux pseudopodes, dont le cytoplasme, en principe, ne contient aucun organite (Rodman [321]). On y note seulement la présence de faisceaux de filaments parallèles (White [384]).

La dégranulation se produit par un mécanisme de vacuolisation. La fixation dans le glutaraldehyde a permis à Hugues de mettre en évidence, au sein de plaquettes observées au début des phénomènes d'adhésion, des formations particulières qui se présentent comme des grappes de microvésicules recouvertes par la membrane plaquettaire. L'apparition de ces microvésicules est brutale et leur localisation préférentielle est l'extrémité d'un pseudopode. On les voit plus rarement au sein d'une large vacuole cytoplasmique, ou faisant hernie sous la membrane cellulaire ou libres dans le milieu. Ces microvésicules sont différentes des corps multivésiculaires, et présentent en leur sein une grande quantité de grains de glycogène. Les observations de Hugues montrent que les grains de glycogène, répartis au hasard dans le cytoplasme, migrent dans le stade qui précède l'agrégation, vers les pseudopodes et s'incorporent aux microvésicules. Ce processus serait assez spécifique de l'action du collagène (Hugues [169]).

Le swelling plaquettaire peut s'observer en turbidimétrie. Ce phénomène est responsable de l'augmentation de densité optique que l'on observe au cours de la phase de latence de l'agrégation au collagène (Allain et col. [7]). La signification de ce gonflement est peu connue. Il semble indispensable au

développement de l'adhésivité des plaquettes entre elles puisque les deux phénomènes semblent indissociables l'un de l'autre, au moins dans le cas du contact avec la thrombine ou le collagène (LEGRAND [210]). Le « swelling » pourrait avoir pour effet d'augmenter la disponibilité des charges négatives intervenant à la surface des plaquettes dans l'attraction de ces cellules (LEGRAND [210]).

Libération du contenu plaquettaire par le collagène :

Le contact des plaquettes avec le collagène est suivi de la libération d'un certain nombre de constituants plaquettaires que l'on va désormais retrouver dans le plasma. Ce phénomène appelé « release » n'est pas spécifique du collagène, et peut être induit par divers agents (ALLAIN et col. [7]).

Les substances libérées en premier lieu sont les nucléotides adényliques, A.D.P., issus d'un pool métaboliquement inerte (HOLMSEN [156]) : des acides aminés, de la sérotonine (DAVEY et LUSCHER [78]). Sont également libérés des enzymes tels que la β-glycuronidase, héxokinase... A leur sujet, pourtant, des observations contradictoires ont été rapportées ; ainsi, si DAVEY et LUSCHER (78) ont montré que le collagène n'induisait aucune libération de β-glycuronidase et de phosphatase acide, MILLS, ROBB et ROBERTS ont rapporté, en 1968, qu'il entraînait la libération d'une grande quantité de β-glycuronidase et de faibles quantités de phosphatase acide et d'adénylatekinase (266). Ces résultats contradictoires pourraient être imputables aux différences de concentrations de collagène utilisés (266). ROBERT et SORIA (319) ont montré que le collagène entraîne la libération d'une cathepsine, possédant une activité élastinolytique.

MUSTARD et PACKHAM (266) ont observé, sous l'action du collagène, la libération de facteurs plaquettaires (outre sérotonine et histamine) qui seraient responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire. Le collagène « libère » aussi des catécholamines (ALLAIN et col. [7]).

En 1968, NIEWIAROWSKI a constaté que le collagène rend le P.F. 3 disponible pour la coagulation plasmatique, et induit la libération d'une grande partie du P.F. 4 (266).

Récemment, BARTHEL et MARKWARDT (24) ont observé que l'extrait de tendon entraîne le « release » de sérotonine des plaquettes de lapin et que l'absence de glucose et de calcium l'inhibe.

Cette libération plaquettaire a une signification physiologique et pathologique dans la mesure où il existe des troubles acquis ou constitutionnels de cette fonction. Cette réaction

doit être considérée comme une étape bien séparée dans le mécanisme de l'hémostase et de la thrombose.

Inhibiteurs de l'adhésion au collagène :

L'adhésion des plaquettes au collagène est sensible à l'action de certains inhibiteurs. Cette inhibition est souvent fonction de la dose utilisée. Nous les avons consignés dans le tableau n° 1.

TABLEAU N° 1

INHIBITEURS DE L'ADHESION AU COLLAGENE

Inhibiteurs	Références
Thiols	AL-MONDHIRY, SPAET (8)
Sulfinpyrazone	SMYTHE, OGRYZLO, MURPHY, MUSTARD (353)
Phénylbutazone	PACKHAM, WARRIOR, GLYNN, SENYI, MUSTARD (266)
Aspirine	GAST (119), STUART (363)
D-Glucosamine	LEGRAND (210)
Produits de dégradation du fibrinogène	CRONBERG (70)
Prométhazine	ALLAIN, MEYER, SULTAN, CAEN (7)
Antisérotonines	

Il est à noter que des observations contradictoires sont quelquefois rapportées ; ainsi, GAST (119) a rapporté que l'aspirine diminue l'adhésivité des plaquettes ; or, récemment, SPAET et LEJNIEKS ont montré que les plaquettes traitées à l'aspirine adhèrent normalement (357) au collagène.

II. — ADHESION AUX CELLULES ENDOTHELIALES :

Les plaquettes ne peuvent pas adhérer à une surface non mouillable. Or, la couche endothéliale se présente comme une surface non mouillable, tout au moins tant que cette couche

n'est pas lésée. Les plaquettes ne pourraient donc pas adhérer au niveau d'un endothélium normal intact (LEGRAND [210]).

Cependant, certains auteurs ont décrit une adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales (JORGENSEN et BORCHGREVINK en 1963, FULTON, AKERS et LUTZ en 1953, WRIGHT en 1963, BORN en 1967), mais, le plus souvent, les images fournies proviennent d'observations en microscopie optique, or, l'on sait que seule la microscopie électronique est susceptible de révéler les défauts initiaux et discrets de la paroi vasculaire (HUGUES [169]).

Pour certains auteurs, des conditions hémodynamiques particulières, dont la turbulence, pourraient endommager les cellules endothéliales, entraînant leur vacuolisation progressive, comme l'a montré, en 1968, Shirley JOHNSON. Les plaquettes se fixeraient alors à ces cellules traumatisées (169).

La majorité des auteurs pensent que les plaquettes ne se fixent pas à la cellule endothéliale. Ainsi, en 1959, BOUNAMEAUX avait montré que les thrombocytes n'adhéraient qu'aux structures conjonctives sous-endothéliales. Cela a été confirmé depuis par de nombreux auteurs (169).

Il semble donc bien que l'endothélium ne soit pas la structure pariétale à laquelle se fixent les plaquettes sanguines. Toutefois, en 1952, SAMUELS et WEBSTER avaient démontré l'affinité des thrombocytes pour les jonctions entre les cellules endothéliales. Or, toute agression contre l'endothélium se traduit, dans ses premiers stades, par des altérations à ce niveau. Ainsi, en 1961, MAJNO et PALADE ont obtenu des documents en microscopie électronique qui paraissaient confirmer la tendance des plaquettes à se fixer à ces jonctions (169).

Plus récemment, en 1969, JOHNSON, WOJCIK, WEBBER et YUN, ont décrit au niveau de cellules endothéliales lésées, à la suite d'une légère compression d'une artériole mésentérique du cobaye, la formation de petits agrégats plaquettaires prenant peu à peu l'aspect d'un thrombus occlusif (169). En fait, il semble plutôt qu'il y ait adhésion au niveau du cément interendothélial qui peut être considéré comme le prolongement de la membrane basale entre les cellules endothéliales. En sorte que la tendance actuelle est en faveur d'un accolement des plaquettes au cément interendothélial et non aux cellules endothéliales elles-mêmes, même lorsque celles-ci sont lésées (LEGRAND [210]).

III. — ADHESION DES PLAQUETTES A LA MEMBRANE BASALE :

L'attention de différents auteurs a été attirée sur le fait qu'à la suite de certaines agressions ayant provoqué une dissociation des cellules endothéliales, donc une mise à nu de la membrane basale, les plaquettes venaient au contact de cette membrane basale et pouvaient y adhérer (HUGUES [169]). Cette affinité pour la membrane basale a été à la base de récentes observations in vitro, de HUGUES, en microscopie optique. Il a ainsi décrit une adhésion des plaquettes à des extrémités de la membrane basale et aussi aux formations fibrillaires qui lui sont suspendues, une agrégation, puis une homogénéisation des amas formés (169).

HUGUES a observé un phénomène identique en turbidimétrie : la chute de densité optique d'un plasma riche en plaquettes mis en contact avec une suspension de fragments de membrane basale de tubes glomérulaires (169).

In vivo, WARREN et DE BONO ont confirmé, au cours d'expériences d'homogreffes de poumons et de cœurs chez le chien, l'existence d'une adhésion des plaquettes à la membrane basale (380).

Cependant, les observations de Ts'Ao et GLAGOV (373) permettraient de penser que les plaquettes pourraient adhérer à la membrane basale focalement intacte, mais aussi aux fines fibrilles intimales qui persisteraient lorsque la ligature de l'aorte abdominale de lapin aboutit à la desquamation de l'endothélium. Ils ont également observé une adhésion des plaquettes au collagène, mais ces fibres étaient si peu nombreuses dans l'aire sous-endothéliale que leur mise à nu s'avérait être rare. Ts'Ao et GLAGOV pensent, alors, que la persistance d'une couche continue de fines fibrilles et de segments de membranes basales sous-jacents et l'absence totale de collagène, suggèrent que les fibrilles ou la membrane basale seraient plus importantes que le collagène pour induire l'adhésion plaquettaire aux niveaux des lésions de l'intima (373).

IV. — ADHESION DES PLAQUETTES AUX FIBRES ELASTIQUES :

Il est couramment admis que les plaquettes n'adhèrent pas au tissu élastique. Ainsi, Ts'Ao et GLAGOV n'ont observé aucune adhésion directe des plaquettes au feuillet élastique interne, car il était toujours recouvert d'une fine couche de fibrilles (373).

Cela semblerait se confirmer par les travaux de SHEPPARD et FRENCH (343, 344) sur l'aorte abdominale de lapin. Ils ont observé que l'étalement des plaquettes semble se produire de façon régulière à la surface de la lame élastique interne exposée, sans présenter de rapports bien nets avec les fibres sous-endothéliales se ramifiant à sa surface (344). Ils notent aussi que l'adhésion des plaquettes se produit au niveau des « ouvertures » de la lame élastique interne où la concentration en fibres de collagène est notable, tout en remarquant, cependant, que cette adhésion peut se produire en des endroits dépourvus de fibres (344). SHEPPARD et FRENCH ont enfin constaté que si les plaquettes pouvaient se fixer sur la membrane basale endothéliale elles pouvaient souvent se fixer en des lieux où on ne pouvait distinguer ni membrane basale, ni collagène, d'où leur hypothèse selon laquelle d'autres composantes de l'intima du vaisseau lésé pourraient être nécessaires à l'adhésion des plaquettes. Parmi ces composantes, la fine couche de polysaccharides, dont la présence a été mise en évidence par la coloration au rouge ruthénium, pourrait jouer un tel rôle (344).

Toutefois, en 1969, CAEN, LEGRAND et SULTAN ont mis en évidence une activité élastinolytique faible, active au même pH que l'élastase pancréatique, qui pourrait expliquer la lyse lente des lames élastiques dans le phénomène de l'athérosclérose (210).

V. — ADHESION DES PLAQUETTES A LA FIBRINE :

Bien que l'on ait la preuve que les plaquettes puissent réagir avec la fibrine dans certains cas, elle ne constitue pas une surface qui, ordinairement, soit susceptible d'induire l'adhérence des plaquettes et le « release » des nucléotides, de la sérotonine. In vitro, en effet, il a été montré, au cours de certaines expériences, que le revêtement du collagène par la fibrine prévient l'action du collagène sur les plaquettes (MUSTARD et col. [261]). Cependant, HOVIG, JORGENSEN, PACKHAM et MUSTARD, en 1968, ont montré que la fibrine, introduite dans un shunt extra-corporel, fixe les plaquettes dans certaines conditions hémodynamiques et en provoque l'agrégation (169).

WARREN et DE BONO (380) ont récemment constaté dans les homogreffes de poumons et de cœurs, chez le chien, que si des brins de fibrine apparaissaient entre les plaquettes en certains endroits, ils ne s'étalaient pas au-delà de la couche plaquettaire, et que les plaquettes adhéraient les unes aux autres

et à ces brins de fibrine. Cette fibrine apparaitrait constituer ainsi la substance intercellulaire adhésive, dans laquelle les plaquettes sont noyées.

Niewiarowski et col. (278) ont démontré que si les plaquettes n'adhèrent pas facilement à la fibrine polymérisée, elles réagissent par contre avec la fibrine en voie de polymérisation. Ils démontrent également que cette interaction est indépendante de l'agrégation plaquettaire et que les plaquettes potentialisent la polymérisation de la fibrine.

VI. — ADHESION DES PLAQUETTES AUX AUTRES SURFACES :

Nous avons vu que de nombreux auteurs utilisent le verre comme surface mouillable, in vitro, pour étudier l'adhésivité des plaquettes. Cette adhésivité des plaquettes au verre peut être favorisée par la jeunesse des plaquettes (Kummer et col. [200]), par le revêtement du verre avec des gamma globulines (Packham, Evans, Glynn et Mustard en 1969 [266]), du fibrinogène (Zucker et Vroman, en 1969), et par un certain nombre de drogues (voir tableau n° 2). Il est également intéressant de noter que Meyer et Larrieu (246), en utilisant une colonne de billes de verre, ont observé que le revêtement des billes avec du plasma normal ou hémophilique ou cryoprécité normalisait l'adhésivité des plaquettes de sujets atteints de maladie de Von Willebrand, tandis que le plasma de sujets atteints de cette maladie demeurait sans effet.

Zbinden et Tomlin (394) ont, quant à eux, étudié l'adhésivité des plaquettes, grâce à des globules rouges tannés.

D'autres auteurs ont étudié l'adhésion des plaquettes aux particules de quartz, de titane, de dioxyde de cobalt, de carbone (Bloom, Gustavson, Swensson, en 1955), au kaolin (Spaet [356]), aux bactéries (Houlihan, en 1947 [266], aux levures (Spaet et col. [356]), aux particules de latex revêtues de protéines, aux cristaux d'acide urique, à certains virus (Mustard et col. [261]).

L'adhésivité peut être réduite ou inhibée par certaines substances (voir tableau n° 3). Ainsi, l'E.D.T.A. inhibe l'adhésivité au kaolin, au verre, d'où la présence nécessaire de cations bivalents dans les deux cas (Spaet et col. [356]).

Lorsque les plaquettes adhèrent à une surface étrangère, telle que du verre, on note l'apparition de pseudopodes et d'un gonflement.

En outre, la partie centrale de la plaquette est transformée en une sphère irrégulière. Les pseudopodes sont ancrés à la surface, et il est également possible que la partie centrale de la plaquette soit étroitement fixée (166).

D'où la question se pose de savoir si la formation des pseudopodes est essentiellement reliée à l'adhésion ou s'ils représentent une réaction secondaire du contact. Hovig (167), Rafelson et Booyse (314) ont suggéré que l'actomyosine de la membrane plaquettaire pourrait être directement impliquée dans l'adhésion et l'agrégation et représenter les forces de liaison entre les surfaces. Si cette théorie s'avère exacte, il doit exister une relation étroite entre les forces de liaison et celles associées à la formation des pseudopodes (Hovig [167]). Or, les plaquettes présentent, dans leur cytoplasme, des microtubules, des filaments sous-membraneux et des microfilaments. Les microtubules assurent le maintien de la forme discoïde des plaquettes. Les filaments sous-membraneux joueraient un rôle dans l'expulsion et la stabilisation des pseudopodes. Les microfilaments forment des faisceaux parallèles au niveau des pseudopodes, lorsque les plaquettes sont activées. Les microfilaments représenteraient la partie active de la protéine contractile (White [384]).

III

MÉTHODES D'ETUDE

L'adhésivité plaquettaire a été étudiée in vivo et in vitro. In vivo, c'est surtout la méthode de Borchgrevink qui a retenu l'attention. Le principe de cette méthode remonte à l'origine même de la notion d'adhésivité plaquettaire. On compare les numérations des plaquettes faites dans le sang veineux et dans le sang capillaire, gouttant par une incision cutanée soigneusement calibrée sur l'avant-bras du sujet à examiner. Les plaquettes adhésives se fixent sur les bords de la petite plaie, donc la numération dans le capillaire est nécessairement inférieure à celle du sang veineux (323). Il faut noter tout de suite la difficulté de réalisation d'une standardisation rigoureuse. D'autre part, ce test mesure en fait la consommation des plaquettes au vaisseau endommagé (Caen [51]).

In vitro, de nombreuses études ont été faites et de nombreuses méthodes proposées. Ainsi, Wright, en 1941, Moolten et Vroman, en 1949, Hellem, en 1960, ont utilisé comme surface d'adhésion du verre, sous forme de tubes, de billes, de laine. Par la suite, des modifications de ces méthodes ont été proposées. C'est ainsi que O'Brien, en 1961, Salzman, en 1963, Inceman et col., en 1963, Stormorken et col., en 1965, Morris et Miller, en 1966, Meyer et Larrieu, en 1967, Rosner et col., en 1967, Bloom et Evans, en 1969, Noé, en 1969, Bowie et col., en 1969, Mason et Gilkey, en 1971, ont tour à tour apporté des modifications à la technique initiale de Hellem.

La technique de Hugues (169) utilise comme surface mouillable du collagène purifié ou non, ce collagène étant extrait du mésentère de rat (323). Caen et Legrand, en 1968 (54), Spaet et Lejnieks, en 1969 (357), ont utilisé également du collagène comme surface adhésive dans leurs techniques respectives.

Les globules rouges traités par l'acide tannique constituent la surface réactive de la technique Zbinden et Tomlin (394).

Les techniques précédentes ont permis d'étudier l'action de certaines drogues sur les propriétés adhésives des plaquettes :

1) Certaines drogues favorisent l'adhésivité plaquettaire ; elles sont consignées dans le tableau n° 2.

TABLEAU N° 2

DROGUES FAVORISANT L'ADHESIVITE

Drogues	Références
A.D.P.	ZBINDEN, TOMLIN (394) BLOOM, EVANS (32) MORRIS (252)
Thrombine	ZBINDEN, TOMLIN (394) BLOOM, EVANS (32)
Adrénaline	ZBINDEN, TOMLIN (394)
T.A.M.E. (p-tosyl-l-arginine méthyl ester)	ZBINDEN, TOMLIN (394)
Bleu d'Evans	ZBINDEN, TOMLIN (394)
Liquoïde	ZBINDEN, TOMLIN (394)
Héparine	ZBINDEN, TOMLIN (394)
N 5 C 38280 (dérivé de la phtalanilide)	ZBINDEN, TOMLIN (394)
β-lipoprotéines	FARBISZEWSKI et col. (103, 104, 105)
Chylomicrons	CULLEN, SWANK (71) FARBISZEWSKI, WOROWSKI (105)
Gélatine	CULLEN, SWANK (71)
Dextrans	CULLEN, SWANK (71)
Albumine	CULLEN, SWANK (71)
Thromboplastine	CULLEN, SWANK (71)
Fibrinogène	ZUCKER, VROMAN (256)
Lyndiol	FARBISZEWSKI, KUROWSKA (101)
Acides gras : - acide stéarique - acide oléique	HOAK, FRY (153)
Acide-L-lactique	LABORIT, ORNELLAS (202)
Metformine + Ethyl-oestrénol	FEARNLEY et col. (106)
Polyanéthol sulfonate de sodium	ZBINDEN, TOMLIN (394)

L'A.D.P., l'adrénaline, le T.A.M.E. produisent une augmentation réversible de l'adhésion plaquettaire qui est inhibée par l'A.M.P. Le bleu d'Evans, le liquoïde, un dérivé de la phtalanilide (le NSC 38280), entraînent une augmentation irréversible de l'adhésion (Zbinden et Tomlin [394]).

Zbinden et Tomlin (394) ont également constaté que la thrombine à des concentrations finales de 0,06 à 0,125 U/ml, et l'héparine en concentrations de 1 à 4 U/ml, causent, in vitro, une augmentation irréversible de l'adhésion des plaquettes sanguines aux globules rouges traités avec l'acide tannïque. Ils ont, par la suite, confirmé ces résultats (395). Cependant, si les études de l'adhésivité plaquettaire avec des colonnes de billes de verre et des tubes de verre ont été peu concluantes (Breddin, en 1968, Mooltен et col., en 1969, Mustard et Murphy, en 1965, Nordöy et Odegaard, en 1963, Salzman, en 1965, Wright, en 1941 [266]), l'impression générale laisse paraître que de fortes concentrations d'héparine diminuent l'adhésivité plaquettaire (Hellem, en 1968, Mustard et Murphy, en 1963, Swank, en 1968 [266]). Ces résultats contradictoires peuvent, peut-être, s'expliquer par la méthodologie différente employée par ces auteurs.

Cullen et Swank (71) ont rapporté que les dextrans de P.M. 210 000 entraînaient une augmentation de l'adhésivité plaquettaire. Ils ont aussi observé (71) que l'injection aux hamsters de dextrans de faibles poids moléculaires (P.M. 10 000) entraînait une diminution de l'adhésivité plaquettaire. Cette observation a été corroborée par les observations plus récentes de Atik (14) et Jacobsson (173) qui ont montré que les dextrans 70 diminuaient l'adhésivité plaquettaire. Cependant, si les dextrans diminuent l'adhésivité des plaquettes humaines induites par l'A.D.P. (Bygdeman et col. [48]), ils n'en sont pas moins capables d'entraîner l'agrégation de celles-ci (Dhall et Matheson [86]).

La nature des composés utilisés interviendrait également pour expliquer les résultats contradictoires obtenus avec un agent hormonal tel que le « lyndiol ». Farbiszewski et Kurowska (101) ont montré que le lyndiol, constitué par 2,5 mg de lynestrenol et de 0,075 mg de mestranol, augmentait l'adhésivité des plaquettes dans le plasma de femmes, traitées par cet agent. Par contre, le lyndiol, utilisé par Ham et Rose (128) comprenait 0,15 mg de mestranol et 5 mg de lynestrénol, et n'entraînait pas de modifications de l'adhésivité plaquettaire, mais ces auteurs utilisent des techniques de mesure de l'adhésivité différentes.

Les différences méthodologiques peuvent aussi permettre d'expliquer les résultats contradictoires de l'action des acides

gras. ZBINDEN et TOMLIN (394) n'ont observé sous l'action des acides gras, notamment de l'acide stéarique, aucune modification de l'adhésivité plaquettaire, mais, récemment, HOAK et FRY (153) démontrent que, si les acides stéarique et oléique sont susceptibles d'entraîner une augmentation de cette adhésivité, les acides linoléiques, par contre, n'en entraînent aucune modification. Il est à noter que si KLOEZE et col. (190) ont constaté que trois lots de lapins nourris soit d'huile de coprah, soit d'huile de lin (riche en acide linoléique), soit d'huile de fleur de safran (riche en acide linoléique), ne présentaient aucune modification de l'adhésivité au verre, MATHUES et col. (238) ont montré par contre que des lapins soumis à un régime, enrichi en huile de coprah et de cholestérol, présentaient une augmentation de l'adhésivité plaquettaire. Il semble, chez l'homme, que les longues chaînes d'acides gras, aux concentrations physiologiques, influencent l'adhésivité plaquettaire, et que les acides gras libres saturés aient une plus grande action que les acides gras libres non saturés (HOAK et FRY [153]).

Von JIPP et JACOBSEN (178) ont observé une augmentation de l'adhésivité, temporaire chez le rat, après une prise orale de cholestérol. Cependant, ils n'ont pu démontrer aucune corrélation entre la dose de cholestérol et l'adhésivité plaquettaire aussi bien in vivo, chez des malades, qu'in vitro, chez les animaux d'expérience.

2) Drogues inhibitrices :

Certaines drogues diminuent ou inhibent l'adhésivité des plaquettes. Nous en avons répertorié quelques-unes dans le tableau n° 3.

Le citrate de sodium, l'E.D.T.A., l'A.M.P., l'A.T.P. et la N-éthylmaléimide inhibent l'augmentation de l'adhésivité produite par l'A.D.P. (ZBINDEN et TOMLIN [394]). On note également que l'A.M.P., l'E.D.T.A. et la N-éthylmaléimide diminuent l'adhésion spontanée des plaquettes aux globules rouges (ZBINDEN et TOMLIN [394]).

Des trois dérivés de la pyrimidopyrimidine, c'est le R.A. 233 qui est le plus actif et le R.A. 8 le plus faible (ELIASSON et BYGDEMAN [94]. Le R.A. 8 entraîne une diminution de l'adhésivité plaquettaire chez le lapin (266). ELIASSON et BYGDEMAN (94) ont retrouvé cet effet, in vitro, sur des plaquettes humaines, mais les doses nécessaires étaient très élevées et très supérieures à celles employées par d'autres auteurs. Ainsi MAYNE et col. (239)

TABLEAU N° 3

DROGUES INHIBITRICES DE L'ADHESIVITE

Drogues	*Références*
Citrate de sodium	ZBINDEN, TOMLIN (394) O'BRIEN et col. (287)
E.D.T.A.	ZBINDEN, TOMLIN (394)
A.M.P.	ZBINDEN, TOMLIN (394)
A.T.P.	ZBINDEN, TOMLIN (394)
N-éthylmaléimide	ZBINDEN, TOMLIN (394)
Polyvinylpyrrolidone	SANBAR et col. (266)
Clofibrate	CHAKRABARTI et col. (58)
R A 8 (dipyridamole)	ELIASSON, BYGDEMAN (94)
R A 433 (2, 4, 6 - trimorpholinopyrimido - [5, 4 - d] - pyrimidine)	ELIASSON, BYGDEMAN (94) DIDISHEIM et col. (88)
Pluronic F 68	GROVER et col. (127)
Substance « 86 » (2-méthyl-2-ter.butyl - ketolactone)	BICHER (30)
Phénylbutazone	BICHER (30) MATHUES et col. (238)
Chloropromazine	BICHER (30)
Sulfinpyrazone	SMYTHE et col. (353)
Iodohéparinate de sodium	THOMAS (367)
Hydergine	JACOBI, BARTHELS (172)
Acide acétylsalicylique	JACOBI, BARTHELS (172) MORRIS (251) GAST (119) STUART (363)
Produits de dégradation du fibrinogène	CRONBERG (70)
Dextran 70	ATIK (14) JACOBSSON (173
Streptokinase	CRONBERG (70) DONNER, HOUSKOVA (89)
Urokinase	CRONBERG (70)
Phosphatidylsérine	MATHUES et col. (238)
Phenformine + éthyloestrénol	FEARNLEY et col. (106)
Alcools amphipathiques	ZWEIFLER, SANBAR (398)

n'ont pas retrouvé cette action chez l'homme. Il semblerait que ces résultats contradictoires puissent être imputés à une méthodologie différente. Quoi qu'il en soit, le dipyridamole a une action faible et irrégulière, aussi expérimente-t-on ses dérivés (Eliasson et Bygdeman [94]) et, parmi ceux-ci, le R.A. 233 (94) et le R.A. 433 (85, 94) ont été reconnus comme ayant une action inhibitrice sur l'adhésivité plaquettaire.

Gast (119) a montré que l'aspirine diminue l'adhésivité plaquettaire. L'administration d'acide acétylsalicylique à des personnes présentant des désordres hémorragiques prolongeait le temps de saignement (Quick [307]). Mais bien que Morris (251) et plus récemment Stuart (363) aient confirmé que l'aspirine diminue l'adhésivité plaquettaire, Zbinden et Tomlin (394) n'ont pu démontrer une telle action, dans leur système, de l'acide acétylsalicylique. Cependant, Jacobi et Barthels (172) ont montré que l'A.S.A. était plus actif que le R.A. 233 dans le traitement des thromboses des veines profondes.

Zbinden et Tomlin (394) ont testé un certain nombre de drogues, parmi lesquelles l'adénosine, la phenprocoumone, la sérotonine, le N.S.C. 57-155 (dérivé de la phtalanilide), des oestrogènes, des progestogènes, le glucose, l'hydroxylamine, le K. C.N., qui se sont révélées être sans effet sur l'adhésivité plaquettaire.

Morris (252) a montré que si le phosphoénol pyruvate (P.E.V.) et la pyruvatekinase (P.K.) sont ajoutés après le contact avec le verre, on constate une nette diminution de l'adhésivité plaquettaire.

A la lumière de tous ces résultats, on peut constater que si nombre d'entre eux diffèrent, on peut imputer ces divergences à une méthodologie non rigoureuse. Aussi le comité international pour l'hémostase et la thrombose a entrepris une étude extensive pour évaluer les différents tests d'adhésivité plaquettaire (Aggeler [4]).

L'HÉMOSTASE

DANS LA PÉRIODE POST-OPÉRATOIRE

I. — **Introduction**

II. — **Physiopathologie de l'hémostase dans la période post-opératoire :**

A — Rappel de la physiologie de l'hémostase

B — Physiopathologie de l'hémostase dans la période post-opératoire

III. — **Méthodes d'étude**

I

INTRODUCTION

La fluidité du sang, qui est son état physiologique, résulte de deux tendances opposées, qui sont en équilibre entre deux couples d'activateurs et d'inhibiteurs : la coagulation et la lyse. L'homeostasie de la crase sanguine est telle que dès qu'une ébauche de coagulation se manifeste dans l'organisme, les activateurs de la lyse entrent en action pour préserver la fluidité du sang. Il y a donc un rapport étroit entre la fonction « coagulation » et la fonction « lytique » : c'est le système coagulolytique de Raby.

Pour qu'une coagulation franche puisse se manifester, des conditions particulières doivent être remplies (brèche vasculaire, stase, facteur rhéologiques...). Ces conditions vont contribuer à amorcer la coagulation et en activer certains facteurs.

L'hémostase constitue un tout : c'est un phénomène biologique de défense, qui vise à l'arrêt spontané d'une hémorragie ; elle est le résultat d'un déséquilibre de la fonction coagulolytique dans le sens d'une hypercoagulabilité, localisé, transitoire ; la coagulation ne représente que le deuxième temps de l'hémostase, qui est purement biochimique (Perot [298]). La coagulation, dans son phénomène physiologique, ne peut être séparée de la fonction lytique ; tout déséquilibre par excès ou par défaut d'un des facteurs des couples entraîne des troubles dans le sens d'une hyper ou d'une hypocoagulabilité (Perot [298]).

L'acte opératoire entraîne des modifications du système coagulolytique. Il constitue une agression contre l'organisme, lequel va réagir ; des perturbations de l'homéostasie de la crase sanguine vont apparaître, créant une maladie post-opératoire de l'hémostase.

Dans la majorité des cas, du fait des multiples traumatismes vasculaires, un déséquilibre se crée dans le sens d'une hypercoagulabilité avec consommation d'éléments figurés et de facteurs de coagulation ; ce déséquilibre demeure toujours localisé, harmonieux, transitoire et réversible (Perot [298]). Ce déséquilibre peut être aggravé par d'autres facteurs, tels que agents anesthésiques, facteurs rhéologiques, certaines thérapeu-

tiques, en sorte que la réaction harmonieuse et localisée devient une réaction dysharmonieuse, anarchique, extensive, parfois irréversible :

— soit par activation des facteurs de coagulation associée à une augmentation de certains substrats favorisant l'apparition de thrombose ;

— soit par activation rapide avec consommation importante de facteurs de coagulation d'où une coagulation intravasculaire disséminée (coagulopathie de consommation) ;

— soit par activation primaire ou réactionnelle des facteurs de lyse, constituant un état grave de fibrinolyse aiguë.

II

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HÉMOSTASE DANS LA PÉRIODE POST-OPÉRATOIRE

A

Rappel de la Physiologie de l'Hémostase

Pour la compréhension de la formation des thromboses, une connaissance aussi précise que possible du processus physiologique de l'hémostase est nécessaire (Vinazzer [376]).

Dans les vaisseaux intacts, qui sont plus grands que les artérioles et les veinules, le débit sanguin est lamellaire. Dans leur centre, les leucocytes se déplacent avec la vitesse la plus élevée ; ils sont entourés d'une couche d'erythrocytes, formant une enveloppe ; sur le côté externe, on trouve les thrombocytes qui constituent une autre enveloppe. Entre l'intima vasculaire et les thrombocytes se déplace une couche plasmatique dépourvue de cellules ; dans le cas normal aucun élément cellulaire n'adhère à l'intima (376).

Cette répartition ne peut s'expliquer totalement par les propriétés de flux des liquides dans lesquels des corps compacts sont mis en suspension. Cependant, il existe en plus une charge électrostatique négative, tant de l'intima vasculaire que des éléments figurés du sang ; cette charge rend plus difficile le contact direct des composants cellulaires avec l'intima et représente le potentiel zéta (376).

Lors d'une lésion de l'intima ou d'une modification du pH du sang à cause d'une stase locale et d'une hypoxémie, une diminution de la charge électrostatique négative de l'intima se manifeste. Ainsi, en 1955, Sawyer, Deutsch et Pate ont constaté qu'elle entraîne d'abord une adhérence de l'enveloppe la plus externe des éléments figurés, c'est-à-dire des thrombocytes, sur l'intima (376). Tout au début, cette adhésivité des thrombocytes est encore réversible. Elle peut être éliminée physiquement par l'application d'une tension négative au vaisseau ; si cette adhésion réversible des plaquettes au vaisseau n'est pas influencée, il se produit une agrégation de celles-ci (376).

Au niveau d'une lésion endothéliale, les plaquettes viennent au contact du collagène qui provoque rapidement l'adhésion qui intervient en une seconde (Hugues [169]), cette adhésivité des plaquettes au collagène entraîne des modifications de leur morphologie et le « release » de certains de leurs constituants. Une telle réaction ne se produit pas seulement à la suite d'une

lésion mécanique de l'endothélium vasculaire, mais également comme l'ont montré, en 1965, HIRSCH et GAEHTGENS, à la suite d'une atteinte par hypoxémie (376).

Au niveau de la lésion endothéliale, il pénètre de la thromboplastine tissulaire (facteur III), dans la lumière du vaisseau ; ce facteur III tissulaire va être rapidement activé par le facteur plasmatique VII et constituer un complexe. Ce complexe va activer à son tour le complexe lipoprotidique, constitué par le X, le V, un phospholipide tissulaire et le calcium. La prothrombinase va alors cliver une molécule de prothrombine en thrombine. La thrombine va ainsi exercer son action protéolytique sur le fibrinogène, et entraîner d'une part la libération des fibrinopeptides A et B et, d'autre part, la constitution des monomères de fibrine. Les monomères de fibrine adhèrent à la surface des plaquettes et se polymérisent rapidement, entraînant une irréversibilité de l'agrégation plaquettaire.

Le contact des plaquettes avec le collagène entraîne des modifications morphologiques et le release notamment de l'A.D.P. et d'un phospholipide plaquettaire à activité coagulante, le P.F. 3. La membrane plaquettaire est détruite ; l'agrégat plaquettaire qui adhère à la paroi vasculaire, est renforcé par d'autres plaquettes qu'apporte continuellement le courant sanguin, et va obstruer le vaisseau lésé. Ainsi, se produit la formation du thrombus blanc qui entraîne l'hémostase provisoire. Dans le cas de la lésion de petits vaisseaux, ce processus est terminé en l'espace d'environ 1 à 3 minutes (376).

La stase, qui se constitue, entraîne une augmentation de l'adhésivité des plaquettes (HOLZKNECHT et col. [159]) et présente une importance essentielle pour le début de la coagulation endogène (376). L'activation du système de coagulation est déclenchée, au moins in vitro, par le contact du facteur XII avec des surfaces mouillables, notamment le collagène (NIEWIAROWSKI et col. [279]). En 1964, Mac FARLANE a postulé qu'elle se produirait selon le schéma n° 1.

Dans ce schéma, chaque facteur de coagulation correspond à un substrat inactivé qui est activé, sous forme d'une cascade par le produit de réaction précédent, en une enzyme. Des connaissances nouvelles ont permis d'apporter quelques modifications à ce schéma. Ainsi, il a été montré que le facteur XI est le cofacteur du XII, le VIII celui du IX, le V celui du X. Il a été également observé que la dégradation de la prothrombine en thrombine résulte de l'action d'un complexe lipidoprotidique au sein duquel le facteur X est le support d'une activité enzyma-

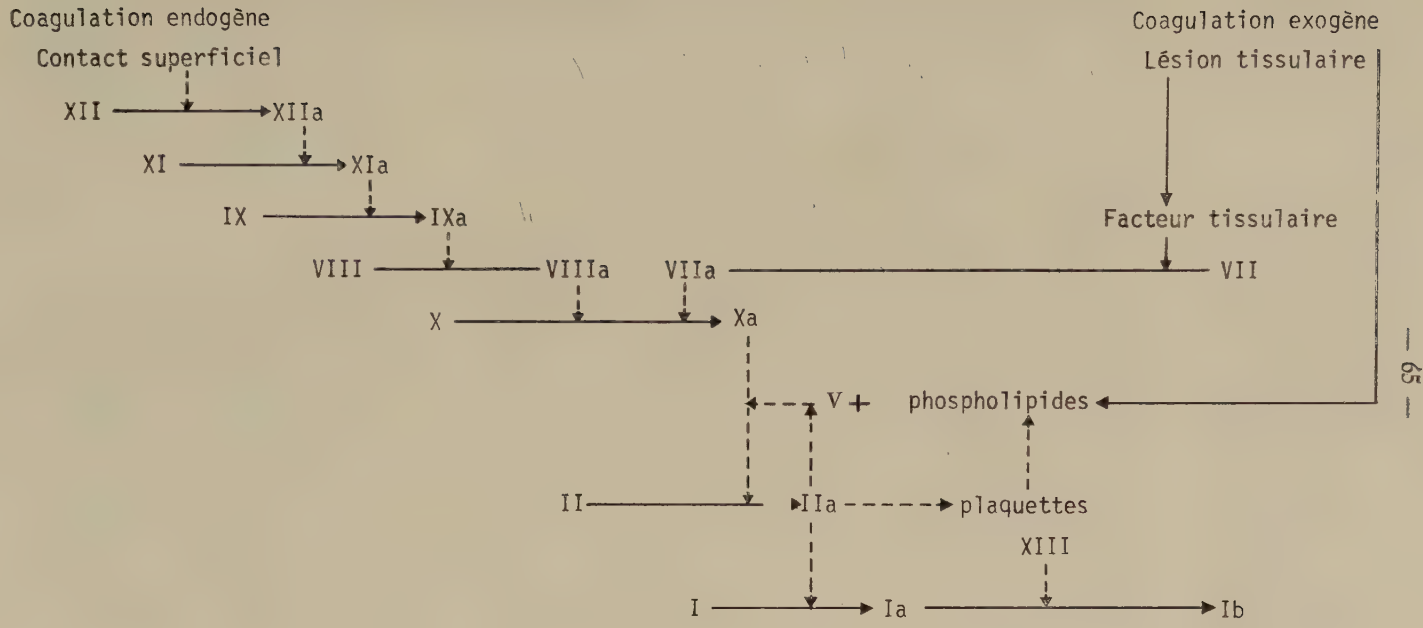


Schéma n° 1

Schéma de la coagulation plasmatique selon Mac Farlane

(5)

tique estérolytique et où les phospholipides plaquettaires constituent une surface catalytique pour les protéines de la coagulation. Ce complexe serait activé par un autre complexe centré par le facteur IX et lui-même activé par le facteur XII (voir schéma n° 2).

La thrombine active les facteurs V et VIII ; le calcium (facteur IV) agit à l'état ionisé. Lors de cette coagulation, les facteurs I, II, V, VIII sont consommés alors que les autres peuvent à nouveau être mis en évidence dans le sérum, pour la plupart à l'état activé (376). En 1961, SPAET, HOROWITZ, ZUCKER-FRANKLIN, CINTRON, BIEZENSKI ont rapporté que, in vitro (chez le rat), les produits activés sont phagocytés dans le système réticuloendothélial (376). Il se constitue, par la coagulation plasmatique, un thrombus fibrinique, comprenant également des erythrocytes. Celui-ci renforce le thrombus plaquettaire et conduit à l'hémostase définitive (VINAZZER [376]).

Au cours de tout processus de coagulation, la thrombine est formée en excès, mais il existe un mécanisme particulier qui l'inactive après la transformation du fibrinogène. Le coagulat de fibrine, lui-même, adsorbe à sa surface de grands volumes de thrombine : cette activité correspond à l'antithrombine I. De plus, la thrombine est transformée en métathrombine inactive par l'antithrombine III, à effet lent ; cette réaction dure, en effet, plusieurs minutes ; ainsi, la réaction thrombine-fibrinogène qui se manifeste rapidement n'est pas inhibée par l'antithrombine III. Il y a, en outre, pour les fonctions d'urgence, un épanchement endogène d'héparine ; cette héparine constitue, avec l'antithrombine III, un obstacle hautement efficace et en mesure d'inactiver la thrombine sans retard dans le temps (VINAZZER [376]).

A côté de ces processus qui sont déclenchés par le contenu des vaisseaux, il ne faut pas oublier le rôle de la paroi vasculaire. Ainsi, après tout traumatisme vasculaire, il se produit une vasoconstriction déclenchée par voie nerveuse et humorale, qui frappe non seulement le vaisseau lésé, mais aussi les vaisseaux voisins. Le rétrécissement de la lumière vasculaire obtenu et la réduction du débit sanguin constituent des facteurs essentiels de la formation du thrombus blanc, et donc de l'hémostase (376).

Ce mécanisme, compliqué, montre qu'une séparation rigoureuse de la paroi vasculaire, des conditions de débit et de la coagulation, comme causes de la formation d'une thrombose, n'est même pas possible. Cela est vrai tant pour le processus

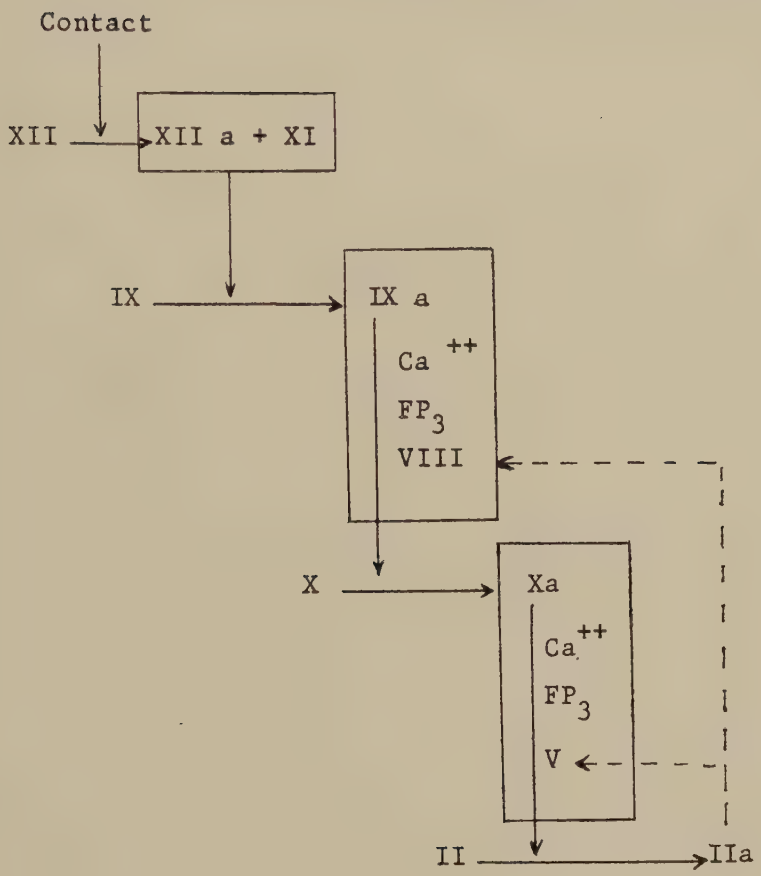


Schéma N° 2

Schéma de la formation de Prothrombinase
par voie intrinsèque

physiologique que pour le processus pathologique. Les trois composantes de VIRCHOW sont dans un rapport d'interdépendance si étroit, que toute variation de l'une entraîne nécessairement une réaction des autres (376).

B

Physiopathologie de l'Hémostase dans la période post-opératoire

Dans l'étude de la physiopathologie de l'hémostase dans la période postopératoire, on distinguera les altérations survenant à l'endroit de l'opération même (correspondant à l'hémostase physiologique) et les thromboses éloignées, pathologiques, survenant dans les vaisseaux non atteints par le traumatisme opératoire direct.

Il ne semble pas que les altérations morphologiques postopératoires, au niveau de la paroi vasculaire, en dehors de la zone immédiate de l'opération, jouent un rôle primaire dans la génèse d'une disposition à la thrombose. Par contre, les facteurs rhéologiques ont une importance essentielle (376).

Une diminution du débit physique est provoquée par l'immobilisation postopératoire du malade, surtout au niveau des extrémités inférieures. On sait depuis longtemps que la vitesse du débit sanguin dans les veines des extrémités inférieures est diminuée dès le second jour après l'opération et persiste pendant toute la durée de l'immobilisation du malade.

En outre, lors d'études cliniques, il a été constaté qu'après toute lésion d'une certaine importance, il se produit une chute de l'albumine et une augmentation des α_2 globulines et du fibrinogène (Vinazzer [376], Perot [298], Larcan [203]). Cette augmentation des substances à grosses molécules entraîne une augmentation de la viscosité du plasma. Cette viscosité est liée à une réduction de la stabilité de la suspension des éléments figurés qui conduit à l'agrégation des globules rouges (« sludge »). L'importance de ces altérations dépend de la gravité de la lésion. Des études du débit sanguin capillaire des conjonctives ont montré, tant cliniquement qu'expérimentalement, chez des animaux, que l'on peut observer des agrégations cellulaires dans les veinules au bout de 4 heures après la lésion ; en 12 à 18 heures, on peut observer l'occlusion d'assez grandes veinules par les agrégats (376).

En 1964, Wille a rapporté des altérations postopératoires de la fonction plaquettaire sur la base d'études thrombo-élastographiques (376). Une tendance accrue à l'adhésivité et à la décomposition des thrombocytes a été observée, dès la

fin de l'acte opératoire, de même qu'une libération accrue de facteur plaquettaire 3 (376).

Amundsen, Spittel, Thompson, Owren ont rapporté, en 1963, une élévation du facteur VIII, pendant la période postopératoire, chez 55 malades (376). En 1962, Egeberg a constaté en plus de l'élévation du facteur VIII, une élévation du facteur V (376).

En 1964, Wille a mis en évidence une diminution de l'antithrombine III, lors de l'acte opératoire, et a observé son retour à la normale dans la quinzaine suivant l'intervention (376).

Les altérations postopératoires qui s'accompagnent d'une disposition accrue aux thromboses peuvent ainsi se résumer :

— réduction de la circulation dans les extrémités inférieures, surtout par l'immobilisation postopératoire ;

— augmentation de la viscosité du plasma par élévation des constituants plasmatiques de hauts poids moléculaires ;

— présence d'agrégats de globules rouges dans les veinules par suite d'une viscosité accrue et, de ce fait, diminution de la stabilité de la suspension des éléments figurés ;

— augmentation de l'adhésivité, de l'agrégation et du release des thrombocytes ;

— augmentation du facteur VIII ;

— diminution de l'antithrombine III.

Les altérations du système de coagulation n'ont pu être expliquées que partiellement. Les causes possibles se limitent à des mécanismes de régulation neurovégétative qui sont déclenchés par le stress de la narcose et de l'opération. Le déroulement de la réaction du stress en différentes phases a été proposé comme explication des diminutions initiales et des augmentations successives des facteurs de coagulation (376).

L'activation des facteurs de coagulation par des mécanismes neurovégétatifs s'est révélée être importante, cependant une tentative d'explication des altérations postopératoires de la coagulation uniquement par de tels mécanismes a donné lieu à des conclusions thérapeutiques qui n'ont pas correspondu aux attentes (376).

La question, dès lors, se pose de savoir s'il n'y a pas d'autres mécanismes qui influencent les altérations postopératoires de la coagulation et s'il existe d'autres rapports causaux entre l'opération et l'altération de la coagulation.

FACTEURS ASSOCIES

1) Action de la narcose :

L'intervention chirurgicale influe sur la coagulation, mais il semble qu'elle n'est pas seule à posséder cette action. Ainsi, la narcose peut entraîner une altération de l'évolution de la coagulation.

Ainsi, VINAZZER (376), utilisant le pentothal et le protoxyde d'azote mélangé à l'oxygène, a observé chez 25 sujets :

— un raccourcissement significatif du test de tolérance à l'héparine ;

— un faible raccourcissement peu ou pas significatif de r et k dans le T.E.G., et du temps de thromboplastine partiel ;

— une élévation significative du facteur VIII.

En 1964, WILLE a rapporté des observations selon lesquelles le protoxyde d'azote entraîne des altérations sensiblement plus modérées de la coagulation que l'éther (376). En effet, l'augmentation de la presque totalité des facteurs de coagulation plasmatique a été observée après narcose à l'éther.

Certaines techniques d'anesthésie, notamment l'hypotension contrôlée par les ganglioplégiques, provoque une hypoprothrombinémie dans les suites opératoires (203, 298).

L'hypoxie et l'hypercapnie, toujours possibles au cours d'une anesthésie, influencent de façon néfaste l'hémostase, la perturbant dans le sens de l'hypercoagulabilité : cet effet serait dû aux troubles cellulaires engendrés par le manque d'oxygène et aux troubles de l'équilibre acido-basique (298).

2) Facteurs de réanimation :

La réanimation per et postopératoire par les techniques et les drogues qu'elle utilise risque, si elle est mal conduite, de dévier les réactions de la coagulation.

— Le rapport volume globulaire - volume plasmatique (hématocrite) est important. L'existence d'une construction dépend de la vitesse à laquelle elle a été montée, mais sa durée, sa solidité, dépendent de la quantité et de la qualité des éléments utilisés au cours de cette construction : elles sont fonction du soin avec lequel les éléments ont été assemblés. L'hématocrite permet de contrôler la valeur structurale du caillot formé au cours de la coagulation. Un déséquilibre entre le volume plasma-

tique et le volume global (diminution de l'hématocrite) aggrave une hypercoagulabilité structurale ; celle-ci peut être même créée comme l'a suggéré RABY, uniquement par cette diminution de l'hématocrite (298).

— Les transfusions sanguines sont à considérer comme une intervention directe dans le système de la coagulation. Le sang conservé, employé presque exclusivement, présente au bout de peu de jours de profondes altérations du mécanisme de coagulation. Ainsi, en 1954, HEIM et DAHR ont rapporté qu'après dix jours, les plaquettes ne peuvent plus être mises en évidence (376) ; SOULIER, LARRIEU et PROU-WARTELLE ont rapporté la même année que les facteurs V et VIII diminuent de moitié au bout de trois jours (376). VINAZZER (376) a rapporté un certain nombre d'observations à la suite de transfusions de malades présentant une anémie par carence en fer modérée, mais de coagulation normale. Cet auteur a ainsi observé immédiatement après la transfusion, un raccourcissement significatif du test de tolérance à l'héparine ; le facteur 3 plaquettaire (P.F. 3) est diminué de façon peu significative ; le nombre des plaquettes et les autres facteurs plaquettaires demeurent inchangés ; les facteurs V et VIII sont légèrement diminués ; le fibrinogène est légèrement augmenté ; l'antithrombine III est diminué de façon très significative. Il est à noter que SIMMONS et col. (349) ont signalé une chute importante du taux des plaquettes pendant des transfusions de sang, dont la conservation excédait dix jours, chez des sujets victimes de blessures de guerre.

Au bout de trois jours, VINAZZER constate une augmentation des facteurs V et VIII, une persistance de la diminution de l'antithrombine III et de l'élévation du fibrinogène, une tendance à l'agrégation des thrombocytes (376).

Les altérations de la coagulation après la transfusion correspondent, d'après leur nature, à l'effet postopératoire, tout en étant, cependant, moins prononcées. Le stress, dû à la transfusion, est insuffisant à mobiliser le facteur VIII. Lors du stockage du sang, il y aurait une activation de la coagulation (VINAZZER [376]). Si les produits intermédiaires actifs de la coagulation sont injectés, une consommation accrue des facteurs de coagulation s'explique ; on peut également en déduire l'élévation de ces facteurs au-dessus de leur valeur précédant l'injection (376). STEFANINI a décrit, en 1962, lors d'importantes transfusions, de graves coagulopathies de consommation (376).

— Les perfusions et dénudations veineuses, l'emploi des analeptiques majeurs, des antibiotiques, l'apport de solutés irritants, soit du fait de leur osmolarité (solutés hypertoniques comme les solutés glucosés ou le T.H.A.M.), soit en raison de leur ph bas (solutés glucosés), soit enfin en raison de leurs propriétés physico-chimiques (lipides), peuvent être les causes plus ou moins directes des thromboses (LARCAN [203]).

3) Altérations de la paroi vasculaire :

Le rôle de la paroi vasculaire dans l'initiation des thrombi a posé beaucoup de questions. FRENCH, en 1966, a rapporté que la perte de cellules endothéliales ou la séparation de cellules endothéliales avec exposition de la membrane basale ou du collagène, entraîne l'adhésion des plaquettes au point de lésion (266).

— Dans le cas des phlébites et artérites, il se produit une desquamation de l'intima avec mise à nu des couches plus profondes. Il se constitue une altération du potentiel zéta, une adhésivité des plaquettes aux fibres de collagène avec ses conséquences, et une pénétration de thromboplastine tissulaire dans la lumière vasculaire (376).

— Les plaques d'athérome sont revêtues d'intima intacte (VINAZZER [376]) ; cependant, en 1966, CONSTANTINIDÈS, FRIEDMAN et Van den BOVENKAMP ont rapporté que des thrombi artériels occlusifs chez l'homme sont presque toujours associés à des trous dans la garniture des plaques d'athérosclérose ; ainsi, le tissu conjonctif exposé et le contenu d'une autre plaque serviraient de stimuli à l'agrégation plaquettaire (266). En 1965, ASTRUP a rapporté qu'un activateur du mécanisme fibrinolytique se situait dans la paroi vasculaire (268) et KIRK y a identifié, en 1959, des enzymes susceptibles de déphosphoryler les nucléotides (268). MUSTARD et col. pensent que si la paroi vasculaire possède de tels mécanismes de défense, il est possible que, au fur et à mesure que se développe l'athérosclérose, l'activité de ce mécanisme dans les régions affectées diminue, ce qui réduit la possibilité d'un délogement du thrombus (268).

VINAZZER (376) pense que les plaques d'athérome seraient responsables d'une transformation du courant lamellaire du contenu vasculaire en un courant turbulent. Il en résulte des zones locales de contre-courant et de stase ; cela favorise dans ces zones la possibilité de collisions des éléments figurés du sang entre eux ou avec la paroi vasculaire, avec pour résultat une libération d'A.D.P. et l'agrégation des plaquettes.

— Dans le cas des sténoses et varices, des altérations des conditions de passage interviennent, entraînant une turbulence et des stases.

— Au niveau des lésions vasculaires où les tissus sous-endothéliaux ne sont pas exposés : on peut se poser la question d'une possibilité de formation des agrégats plaquettaires. SAWYER et col. (371) ont rapporté que des variations de la différence de potentiel de la paroi vasculaire entre les couches internes et externes entraînent la formation de thrombus. Cependant, MARTIN (235), en utilisant une technique semblable, a montré que le courant électrique utilisé dans de telles études entraîne une lésion de la paroi vasculaire. Dans ces expériences, les thrombi sont associés à des modifications de l'endothélium et à l'exposition des structures sous-endothéliales.

Toutefois, ASHFORD et FREIMAN (12) ont publié des observations qui montrent que les plaquettes peuvent adhérer à l'endothélium. Bien que cela ait été observé dans de nombreuses études au microscope électronique, FRENCH a signalé que certaines plaquettes adhéreraient aux structures sous-endothéliales en une zone éloignée du plan de section (256). ASHFORD et FREIMAN (12) ont suggéré que l'endothélium devient perméable aux protéines plasmatiques, avec comme résultante l'activation des facteurs procoagulants par les tissus sous-endothéliaux ; la thrombine induirait l'agrégation des plaquettes et la formation de fibrine.

SAWYER et SRINIVASAN (332) ont montré qu'il existe dans l'arbre vasculaire, des phénomènes électrochimiques tels que échanges sélectifs et transfert actif d'ions, redressement de courant alternatif, électro-osmose, potentiel zéta ; ces phénomènes influent sur l'interface entre le sang et le vaisseau sanguin. Ces facteurs ne seraient pas seulement responsables de la charge de l'interface entre deux composantes du système vasculaire, mais seraient aussi responsables de la prévention de la thrombose (332).

4) Perturbations hémodynamiques :

Il s'agit des conséquences d'un ralentissement du débit sanguin :

— dans le cas de veines variqueuses, surtout avec une stase ; il peut se former un cercle vicieux veineux ;

— dans les sténoses de toute origine, dans la partie présténotique d'un vaisseau se trouvant en by-pass ;

— par l'inactivité musculaire, surtout dans la région des membres inférieurs dans le cas du repos au lit ;

— par une viscosité augmentée du sang avec une hématocrite élevée ou avec des colloïdes sanguins augmentés.

A la suite de ces altérations, il se produit une perturbation du débit lamellaire et une hypoxémie. Cela entraîne une modification du pH local du sang et, par suite, une modification du potentiel zeta avec ses conséquences. En outre, on constate un retard dans l'évacuation des produits intermédiaires actifs de la coagulation sanguine, ce qui va favoriser les thromboses (376). Un autre facteur intervient, c'est le phénomène de « sludge ». Le ralentissement de la vitesse du débit, ainsi que l'augmentation de la viscosité, provoquent la formation d'agrégats vasculaires de globules rouges, ce qui peut entraîner une stase complète de la circulation dans cette zone (376).

5) Perturbations de la coagulabilité du sang :

On distingue les composants suivants :

— anomalies thrombocytaires : un nombre augmenté de plaquettes n'entraîne une tendance accrue aux thromboses que lorsque les plaquettes sont entièrement aptes à fonctionner. Cela s'observe notamment à la suite d'une splénectomie ;

— anomalies des facteurs de coagulation plasmatique : une augmentation des facteurs de coagulation plasmatique, dépassant la normale, n'est pas, dans tous les cas, équivalente à une tendance accrue aux thromboses. Il semble exister des rapports entre la disposition aux thromboses et l'augmentation du facteur VIII ; ainsi, Penick, Dejanov, Roberts, Webster, ont rapporté, en 1966, une série de cas présentant une forte tendance à la thrombose qui se caractérisaient uniquement par des valeurs du facteur VIII très augmentées (376). Egeberg a également signalé, en 1963, chez des malades frappés d'une diminution congénitale de l'antithrombine III, une tendance anormale à la thrombose (376). Bien que l'élévation d'autres facteurs de la coagulation aient été rapportée, on n'a pas relevé de rapports certains entre leur augmentation et une prédisposition à la thrombose (Vinazzer [376]).

III

MÉTHODES D'ETUDE DE L'HÉMOSTASE DANS LA PÉRIODE POST-OPÉRATOIRE

La thrombose postopératoire se révélant comme une grave complication, de nombreux auteurs ont recherché le moyen d'en faire le diagnostic précoce, et ont proposé à cet effet un certain nombre d'examens biologiques. Il ne semble pas, cependant, que l'unanimité ait été faite sur un examen particulier.

1° TESTS DE COAGULATION GLOBALE

1. - *Test de tolérance à l'héparine :*

VINAZZER a observé un raccourcissement très significatif de ce test dès l'opération, mais qui, cependant, se normalise en 24 heures ; à partir du troisième jour après l'opération, un petit allongement, significatif, par rapport à la valeur de départ, peut être mis en évidence ; cet allongement demeure toutefois dans la zone de dispersion physiologique (376).

En 1964, WILLE avait rapporté des résultats semblables (376).

2. - *Thrombélastogramme (T.E.G.) :*

a) r + k :

VINAZZER a observé, au T.E.G. sur sang total, que le temps de réaction (r) est raccourci de façon significative, immédiatement après l'opération ; ce résultat ne montre que de faibles modifications pendant toute la durée des observations (376) ; le temps de formation des coagulats (k) se comporte de la même manière : il est abrégé pendant toute la durée des observations et la signification est très élevée au début et à la fin des contrôles ; par contre, au bout de 24 heures, un raccourcissement faible et non significatif peut se manifester (376).

PEROT (298) a également constaté sur les T.E.G. pratiqués aussi bien sur sang total que sur plasma riche en plaquettes, un raccourcissement de r + k qui se manifeste dès le lendemain de l'intervention pour atteindre un maximum au huitième jour après celle-ci.

En 1964, WILLE avait rapporté des résultats identiques (376).

b) am :

La consistance maximale du thrombus (am) est diminuée immédiatement après l'intervention de façon très significative ; cependant, au bout de 2 heures, une augmentation se manifeste qui, après 24 heures, dépasse la valeur de départ ; cette valeur, au bout de 2 jours, est augmentée d'une façon très significative par rapport à la valeur préopératoire, et atteint son maximum au quatrième jour ; cette valeur de am se trouve dès le deuxième jour post-opératoire, nettement dans la zone pathologique (VINAZZER [376]).

PEROT (298) rapporte des résultats identiques sur le T.E.G. pratiqué sur sang total. L'augmentation en valeur absolue de am du T.E.G. pratiqué sur plasma riche en plaquettes, est différente de l'augmentation de am sur sang total : la progression est lente dans les suites immédiates ; par contre, l'augmentation est beaucoup plus grande dans les jours qui suivent et atteint un maxima vers le neuvième jour.

c) Indices de coagulabilité :

— Indice du potentiel thrombodynamique (I.P.T.) sur sang total : défini par RABY comme égal à $\frac{Emx}{k}$, explore la coagulabilité structurale (ou dynamique) (310, 312) ; l'I.P.T. est perturbé à partir du troisième jour avec un plateau entre le cinquième et le dixième jour postopératoire (PEROT [298]).

— Indice de coagulabilité (I.C.) sur P.R.P. : est perturbé à partir du cinquième jour et atteint un maximum vers le neuvième ou le dixième jour postopératoire (PEROT [298]).

Le recherche avec des tests globaux fournit donc une tendance accrue à la coagulation qui peut être mise en évidence immédiatement après l'opération (376).

2° PLAQUETTES ET FONCTIONS PLAQUETTAIRES

1. - *Numération plaquettaire :*

Au cours des premières heures qui suivent l'intervention, il apparaît une chute hautement significative du nombre des plaquettes ; au bout de 12 heures, une remontée progressive se manifeste qui, toutefois, ne dépasse pas, pendant six jours, la valeur préopératoire (VINAZZER [376]).

2. - *Adhésivité plaquettaire :*

Wright (391) a rapporté, en 1942, que l'augmentation du compte plaquettaire est parallèle à une augmentation en pourcentage des plaquettes adhésives. Ham et Slack (133) ont observé, en 1967, que l'adhésivité plaquettaire est augmentée de façon significative le deuxième jour postopératoire ; cependant, dans certains cas, elle se manifeste dès le premier jour. L'augmentation de l'adhésivité plaquettaire observée le premier et le second jour après une intervention serait due, selon Bennet (27) et Hellem (148), à des modifications des globules rouges qui influent sur l'adhésivité plaquettaire dans le test effectué in vitro.

Atik (14) et Evans et Irvine (97) ont constaté qu'il y existe une corrélation entre une élévation de l'adhésivité des plaquettes et la prédisposition à la formation de thrombus, dans le sang circulant. Aussi Bygdeman et col. (48) ont proposé que l'augmentation de l'adhésivité plaquettaire pendant la période postopératoire soit utilisée pour diagnostiquer une thrombose des veines profondes avant le développement des signes physiques. Cependant, Negus et col. (275), Eastham (92) n'ont pu montrer de rapports formels entre les modifications de l'adhésivité plaquettaire et le développement d'une thrombose pendant la période postopératoire. Selon Eastham (92), l'adhésivité plaquettaire se modifie en raison de variables plaquettaires incontrôlables et serait au moins en partie sous contrôle de facteurs plasmatiques.

Quoi qu'il en soit, sans se soucier de savoir s'il y a une relation nette entre les modifications de l'adhésivité plaquettaire et la preuve clinique d'une thrombose, il semble faire peu de doute que l'augmentation de l'adhésivité plaquettaire est associée à une thrombocytose postopératoire (Mustard [266]) ; ainsi, sa mise en évidence est un important signal d'alarme (310).

3. - *Agrégation plaquettaire :*

Une augmentation de l'agrégation des plaquettes s'observe dès la fin de l'opération avec une forte significativité (Vinazzer [376]).

Immédiatement après l'intervention, on observe une augmentation des formes de thrombocytes juvéniles ; symétriquement s'observe une diminution des formes âgées ; ces modifications s'observent jusqu'au troisième jour postopératoire et rentrent dans l'ordre vers le cinquième jour (Vinazzer [376]).

Cela s'explique par le fait que, dans l'hémostase, ce sont surtout les plaquettes âgées qui sont consommées ; en outre, il se produit une formation accrue de plaquettes jeunes (376).

4. - *Facteurs plaquettaires :*

Vinazzer (376) a rapporté une élévation significative du facteur plaquettaire 1 (P.F. 1) jusqu'à 12 heures après l'intervention ; cependant, au bout de deux jours, une légère chute au-dessous de la valeur du départ se manifeste ; cette chute est maxima le troisième jour et devient significative.

Le facteur plaquettaire 2 (P.F. 2) est diminué le premier jour, mais cela ne présente pas de signification (376).

Le facteur plaquettaire 3 (P.F. 3) chute rapidement après une intervention et atteint sa valeur la plus basse au bout de deux heures ; cependant, dès le premier jour postopératoire, il se produit une élévation au-dessus de la normale, qui est significative pendant deux jours (Vinazzer [376]).

Le facteur plaquettaire 4 (P.F. 4) augmente immédiatement après l'intervention d'une façon très significative mais en douze heures il redevient normal ; une nouvelle augmentation significative peut être observée entre le quatrième et le sixième jour postopératoire (Vinazzer [376]).

En résumé, on peut dire que dans la période postopératoire :

— la consommation accrue de plaquettes lors de l'hémostase se caractérise par une chute de leur nombre total et entraîne un rajeunissement de la population plaquettaire. Les thrombocytes jeunes ont une tendance accrue à l'adhésivité et à l'agrégation ;

— les P.F. 1 et P.F. 4 augmentent après l'opération ; le P.F. 3 chute initialement et n'est excédentaire qu'après quelques jours ;

— il existe des rapports certains entre une augmentation de l'adhésivité et de l'agrégation des plaquettes et la disposition accrue aux thromboses ;

— les P.F. 3 et P.F. 4 pourraient jouer un rôle. Il serait intéressant de pouvoir doser le P.F. 5, qui est du fibrinogène adsorbé à la surface des plaquettes ; on sait, en effet, que le fibrinogène intervient dans l'adhésivité et l'agrégation des plaquettes.

3° ETUDE DE LA COAGULATION ENDOGENE ET EXOGENE

1. — *Temps de thromboplastine partiel :*

Il est raccourci d'une manière hautement significative jusqu'à deux heures après l'opération ; il suit une remontée qui atteint la valeur de départ au bout de 24 heures et la dépasse par la suite ; entre le troisième et le sixième jour, on constate un allongement très significatif (Vinazzer [376]).

2. — *Temps de Quick :*

Il est diminué d'une manière peu significative le jour de l'opération, et demeure dans les autres contrôles dans la zone de la valeur de départ (Vinazzer [376]).

3. — *Facteurs de coagulation plasmatique :*

a) Fibrinogène :

Dans la cascade de réactions, qui provoquent la coagulation sanguine, le fibrinogène occupe une place particulière. Il représente un substrat qui, contrairement aux autres facteurs, n'est pas transformé en une enzyme. De ce fait, une réduction considérable du fibrinogène amène une diathèse hémorragique, mais une augmentation ne provoque pas d'accélération de la coagulation

L'estimation du fibrinogène pendant la période postopératoire montre une chute qui n'est, cependant, significative, que pendant quelques heures ; ensuite, jusqu'au troisième jour, il y a une augmentation qui dépasse largement le point de départ ; les jours suivants on constate un plateau de fibrinogène (Vinazzer [376]).

Cotton et Craven (67), Korsan-Bengtsen (195), Perot (298) ont également rapporté une élévation significative des taux de fibrinogène pendant la période postopératoire.

Cette augmentation du fibrinogène n'exerce pas une action directe sur la coagulation sanguine, mais il en résulte une consistance plus importante du coagulat. Elle correspond à la valeur am du T.E.G.

En tant que grosse molécule, le fibrinogène augmente la viscosité du sang et réduit la stabilité des éléments figurés : cela favorise le « sludge » qui va entraîner à son tour une microcirculation plus mauvaise.

b) Facteurs II, VII et X :

— On note une augmentation significative à partir de la douzième heure de la teneur en prothrombine jusqu'au deuxième jour ; cette augmentation ne dépasse que de peu la valeur maximum physiologique (Vinazzer [376]). Récemment, Korsan-Bengtsen (195) n'a pu démontrer de modifications de ce taux.

— Les facteurs VII et X ne présentent dans la période post-opératoire que de faibles oscillations ; cependant, une augmentation du facteur VII dans les premières heures est remarquable (376). Dans la période postopératoire, les processus de coagulation dans l'hémostase provoquent la formation de facteur VII activé qui pénètre dans la circulation et qui, ainsi, simule une véritable augmentation très significative ; en raison de la fonction de clearance du système réticulo-endothélial, il est à nouveau éliminé de la circulation en quelques heures ; ainsi, de la douzième heure au troisième jour, on constate, tant dans le plasma que dans le sérum, une diminution très significative du facteur VII, qui se normalise dans les jours qui suivent (Vinazzer [376]).

Korsan-Bengtsen (195) n'a pas observé pour sa part de modifications de ces deux facteurs.

c) Facteur V :

Vinazzer (376) a observé pour ce facteur une chute très significative immédiatement après l'intervention ; ensuite, il a observé, au troisième jour, une augmentation très significative, au-dessus de la valeur de départ. Ce comportement s'avère analogue à celui du fibrinogène.

En 1963, Amundsen, Spittel, Thomson, Owren, ont rapporté des résultats identiques (376), de même que Egeberg, en 1962 (376).

d) Facteur VIII :

Contrairement aux autres facteurs de la coagulation, le facteur VIII augmente dès la fin de l'intervention d'une manière très significative (Vinazzer [376]). Ce comportement serait imputable à la présence de dépôts, dont le facteur VIII est évacué lors des réactions de stress (376). Vinazzer a observé qu'en quelques heures se manifeste une chute du taux du facteur VIII ; mais celui-ci remonte d'une façon très significative ensuite (376).

D'autres auteurs, dont EGEBERG, en 1962, KORSAN-BENGTSEN (195) ont noté une augmentation de la teneur en facteur VIII à la suite d'une intervention.

e) Facteur IX :

VINAZZER (376) a rapporté des élévations de ce facteur, très significatives, dès l'intervention ; il revient à la normale en 12 heures.

4. — *Antithrombine III :*

Les altérations de concentration d'une substance dont la tâche consiste à inactiver la thrombine formée en excès, jouent un grand rôle dans la disposition à la thrombose. Ainsi, VINAZZER (376) a observé une chute de l'antithrombine III immédiatement après l'opération, et ce d'une façon très significative. ABILDGAARD et GODAL (2) ont récemment rapporté des observations analogues ; ils ont constaté un taux très bas d'antithrombine III dans tous les cas de coagulopathie de consommation qu'ils ont diagnostiqués.

La normalisation de la teneur en antithrombine III s'effectue lentement, dans les jours qui suivent l'intervention (VINAZZER [376]).

5. — *Fibrinoformation :*

a) Temps de thrombine :

Il peut être normal (NIEWIAROWSKI [267]) ou allongé dans quelques cas (HEDNER, NILSSON [146]).

b) Temps de reptilase :

HEDNER et NILSSON (146) ont rapporté récemment quelques cas d'allongement du temps de reptilase, qui serait dû à la présence de produits de dégradation du fibrinogène.

6. — *Autres tests*

a) Temps de thrombine sur plasma hépariné :

L'utilisation de ce test avait permis, en 1961, à GODAL et FISCHERA, de constater une augmentation de l'activité antihéparinique du plasma à la suite d'interventions, ce que FARBISZEWSKI et col. (102) ont confirmé.

Farbiszewski et col. (102) ont suggéré que cette activité serait due au release du P.F.4 dans la circulation à la suite de la dégranulation des plaquettes.

Raby (309) a proposé un test similaire, dite épreuve d'hypocoagulabilité héparinique induite. Ce test permettrait, selon l'auteur, de détecter une hypercoagulabilité potentielle et une activité antihéparinique accrue.

b) Test de génération de thrombine induite :

Cette épreuve dérive du test de génération de thrombine mis au point par Mac Farlane et Biggs, en 1953, et modifié par Cattan et col. (57), en vue d'essai de détection d'une hypercoagulabilité.

Raby (309) pense que ce test convient aussi bien au diagnostic des hypercoagulabilités frustes qu'au diagnostic des coagulopathies de consommation.

c) Test d'Engelberg :

Engelberg (95) a décrit, en 1969, un test dit « temps de coagulation du sang coulant ou temps de formation d'un thrombus » qui consiste à mesurer le temps de coagulation du sang en présence de thromboplastine tissulaire ou de thrombine après passage au « Chandler loop ». Selon cet auteur, ce serait un test précis pour le diagnostic d'une hypercoagulabilité.

d) Thrombotest :

Récemment, Godal et col. (122) ont rapporté que le thrombotest (T.T.) serait utile pour faire le diagnostic d'une coagulation intravasculaire. Ces auteurs ont, en effet, remarqué que l'injection intraveineuse aux lapins de thromboplastine tissulaire entraîne une diminution du T.T. ; il en est de même de l'administration, à des sujets, d'urokinase ou de streptokinase. Godal et col. (122) ont également constaté que le traitement par l'héparine de malades présentant des signes de coagulation intravasculaire disséminée entraîne une élévation du T.T.

4° EXPLORATION DE LA FIBRINOLYSE

1. — *Activité fibrinolytique :*

Farbiszewski et col. (102), Korsan-Bengtsen (195) ont constaté une inhibition de l'activité fibrinolytique pendant la période postopératoire.

Korsan-Bengtsen (195) a noté une élévation du plasminogène.

2. — *Monomères de fibrine :*

Les monomères de fibrine résultent de l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Ils peuvent constituer au moins deux types de complexes de monomères de fibrine solubles (SFMC) : l'un résulte de la combinaison des monomères de fibrine et des molécules de fibrinogène (Shainoff et Page [340]), l'autre de la combinaison des monomères de fibrine et des produits de dégradation du fibrinogène (FDP) (Lipinski et col. [212]).

Les SFMC résultant de l'association des monomères de fibrine et des FDP ne sont pas coagulables par la thrombine contrairement aux autres (Lipinski et Worowski [213]). Certains produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine pourraient stimuler la production du fibrinogène par le foie : d'où un possible rapport avec l'état d'hypercoagulabilité (Kropatkin et Izak [199]).

Leur mise en évidence présente donc un grand intérêt dans le diagnostic des thromboses ; divers tests ont été proposés pour les révéler.

a) Test au sulfate de protamine :

Ce test, mis au point par Lipinski et Worowski (213) a permis à Farbiszewski et col. (102) d'observer une augmentation du taux des SFMC dè le premier jour postopératoire, la normalisation intervenant en une semaine. De même, Niewiarowski (277) a rapporté des taux de SFMC élevés dans les coagulopathies de consommation.

Le test au sulfate de protamine à différentes concentrations, proposé par Gurewich et col. (128), utilise la propriété que possèdent les monomères de fibrine et les produits précoces de dégradation du fibrinogène, à se polymériser spontanément lorsqu'ils sont dissociés de leurs complexes, cette dissociation intervenant en présence d'une concentration appropriée de sulfate de protamine. Ce test serait, selon ces auteurs, un test simple et sensible de détection des coagulations intravasculaires.

b) Test à l'éthanol :

L'addition d'éthanol à du plasma altère les complexes solubles et entraîne sa gélification, d'où l'application au diag-

nostic précoce des coagulations intravasculaires (Godal et col. [121], Breen et Tullis [42], Conard et col. [64], Fedder et Vreeken [107], Fisher et col [109]).

c) Test de Merskey ou test d'inhibition de l'hémagglutination des globules rouges tannés :

Cette méthode de mesure a été proposée par Merskey, en 1969, pour la mesure des produits de dégradation du fibrinogène ; Thuot et Larrieu en ont étudié la sensibilité (369). Ces auteurs ont aussi rapporté que cette méthode permet la mesure des produits de dégradation précoces, ainsi que des fragments X et Y de hauts poids moléculaires ; cette méthode est également sensible aux produits de stade 2, mais non aux produits terminaux et aux fragments D et E (Thuot et Larrieu [369]).

d) Test d'agglutination des staphylocoques :

Hawiger et Niewiarowski ont décrit, en 1970, cette méthode nouvelle de dosage des FDP (369) ; d'autres auteurs, dont Thuot et Larrieu (369), Gurewich et col. (128), en ont testé la sensibilité.

Thuot et Larrieu (369) ont formulé à l'égard de ce test les mêmes critiques que pour le test de Merskey.

e) Test d'Allington :

Allington, en 1970, a décrit un test voisin de celui de Merskey, qui consiste au remplacement des globules rouges tannés par des particules de latex (146).

f) Détermination des FDP par méthodes immuno-chimiques :

Différentes méthodes immunochimiques pour la détermination des FDP ont été proposées, notamment par Nilehn, en 1967 (369), Graeff et col. (123).

Conclusion :

On constate pendant la période postopératoire une chute des facteurs qui sont consommés pendant le processus de coagulation, à l'exception toutefois du facteur VIII ; ce comportement a été décrit dans toutes les formes d'apparition de la coagulopathie de consommation (376). Elle se manifeste lorsque des substances thromboplastiques pénètrent dans la voie sanguine. Le tableau total de ce phénomène a été constaté, à l'origine, dans l'afibrinogénémie du post-partum aiguë (Vinazzer [376]) ;

par la suite, des formes modérées de coagulopathie de consommation ont été observées, notamment dans le cadre du syndrome de Kasabach-Meritt et de la phlébothrombose (Vinazzer [376]). Selon le degré de gravité de la coagulation intravasculaire, il se produit une chute de différents facteurs :

— nombre de plaquettes :
— facteur 3 plaquettaire ;
— fibrinogène ;
— antithrombine III ;
— facteurs II, V, VIII.

Le facteur VIII diminue le dernier, après épuisement des dépôts.

De graves coagulopathies de consommation ont été décrites dans les suites opératoires, en chirurgie pulmonaire notamment (376). Il semble que toutes les grandes opérations s'accompagnent d'une consommation accrue de facteurs de coagulation, consommation qui demeure cependant dans des limites modédées ; lors de la section des tissus, la thromboplastine pénètre dans la circulation et entraîne une activation du mécanisme de coagulation (Vinazzer [376]).

L'augmentation primaire du facteur VIII qui intervient, dès la fin de l'opération, correspondrait à une distribution provenant des dépôts, commandée par voie neurogène ; l'augmentation secondaire des facteurs I, V, VIII, correspondrait à une production accrue de ces facteurs, en raison de leur consommation augmentée ; les modifications des propriétés des plaquettes s'expliqueraient par le rajeunissement de la population plaquettaire provoquée par la consommation per-opératoire (Vinazzer [376]).

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX PERSONNELS

I. — **Protocole expérimental**

A. — **Méthodologie**

B. — **Techniques utilisées**

II. — **Résultats**

III. — **Commentaires**

I

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

A

MÉTHODOLOGIE

1. - Répartition des malades

2. - Chronologie des examens

3. - Bilans

Notre travail porte sur l'étude de l'évolution de l'hémostase dans la période postopératoire. Il a été effectué sur cinquante malades, hospitalisés dans le secteur privé, et qui nous ont été confiés par les Docteurs GALIBERT, LONJON, VAUJOUR et LARRAUD, chirurgiens à Castres. Dans tous les cas, il s'agissait de malades pris au hasard parmi les entrants et non de sujets sélectionnés en fonction d'un éventuel haut risque thromboembolique.

1. — REPARTITION DES MALADES

Les 50 malades se répartissent ainsi :

— 26 femmes, dont l'âge s'étale entre 20 et 90 ans ;
— 24 hommes, dont l'âge s'étale entre 25 et 80 ans.

Le nombre et le type d'intervention sont rapportés dans le tableau n° 4.

TABLEAU N° 4

Type et nombre d'intervention pratiqués

Nombre	Interventions	Nombre	Interventions
1	Fracture tibiopéronière	1	Césarienne
9	Hysterectomie	5	Varices
2	Fracture du col du fémur	9	Hernie
3	Sympatectomie	3	Gastrectomie
1	Ablation d'un clou fémoral	2	Appendicite
3	Néphrectomie	3	Ablation de la prostate
1	Kyste de l'ovaire	3	Ablation de la vésicule
1	Eventration	1	Occlusion intestinale
		1	Fracture du bras

2. — CHRONOLOGIE DES EXAMENS

Afin de pouvoir étudier comparativement les résultats, il était logique de les pratiquer aux mêmes périodes. Ainsi, chaque malade a fait l'objet de 3 bilans, et même de 4 lorsque cela a été réalisable, qui se répartissent ainsi :

— bilan pré-opératoire ;
— bilan au 1er jour après l'intervention ;
— bilan au 2e jour après l'intervention ;
— bilan au 5e jour après l'intervention.

3. — BILANS

Nous avons réalisé les bilans d'hémostase sous la direction du Dr DAVER au Poste de Transfusion Sanguine de Castres.

Ces bilans ont été les suivants :

— L'hémostase primaire : a été explorée par :
  — numération des plaquettes :
  — test d'adhésivité des plaquettes aux billes de verre.

— La coagulation : a été explorée par :
  — temps de Howell ;
  — temps de Quick ;
  — temps de céphaline - kaolin ;
  — dosage du fibrinogène (FPT - Dil) ;
  — temps de thrombine (BIGGS - Mc FARLANE) ;
  — temps de reptilase.

— La fibrinolyse : a été explorée par :
  — temps de lyse du caillot d'euglobulines suivant les techniques de Von KAULLA et JOHNSON ;
  — « Standard clots » (HAWKEY) ;
  — test au sulphate de protamine (LIPINSKI) ;
  — test à l'éthanol (GODAL) ;
  — dosage immunologique des produits de dégradation du fibrinogène (MERSKEY), et technique personnelle (Dr J.F. de BOISSEZON) ;
  — estimation du facteur XIII.

Enfin, le test de BERTRAND a été utilisé comme méthode de recherche d'une hypercoagulabilité chronométrique réelle et potentielle.

B

TECHNIQUES UTILISEES

1. - **Hémostase primaire**

2. - **Coagulation proprement dite**

3. - **Fibrinolyse**

4. - **Temps de HOWELL-FIBRINOGENE**

1. — HEMOSTASE PRIMAIRE

1. - Numération des plaquettes effectuée au microscope à contraste de phases, en cellule de MALASSEZ, après dilution du sang dans l'unopette 5873 ;

2. - Mesure de l'adhésivité plaquettaire par les billes de verre :

Nous avons utilisé la technique mise au point par DAVER pour le travail de NOÉ (283), qui est une variante de la technique de ROSNER et col. (324).

Le prélèvement de sang est effectué dans des tubes siliconés, jaugés à 5 ml, contenant 0,5 ml de citrate de sodium à 3,8 %.

2 ml de sang passent sur 3 g de billes de verre de diamètre 0,7 mm, enfermés dans un tube de pipette Pasteur (longueur 7,5 cm), bouché par un morceau de bas de soie aux deux extrémités. On adapte des tubes Technicon (blanc-blanc), de diamètre intérieur 0,040 mm. La pompe proportionnante Technicon permet d'obtenir un débit final de 0,60 ml/mn et de faire passer le sang à vitesse constante sur les billes de verre.

Les plaquettes sont comptées avant et après passage sur les billes de verre.

La norme de l'adhésivité déterminée par cette technique est de 30 %.

2. — COAGULATION PROPREMENT DITE

1. - *Temps de Howell :*

Nous avons employé une technique décrite par CAEN et col. (53).

— Réactifs :

- Plasma citraté ou recueilli sur solution de Wintrobe centrifugé à 3 000 t/mn pendant 5 minutes.
- solution de chlorure de calcium $\frac{M}{40}$ préchauffée au bain-marie à 37° C.

— Technique :

Dans tube à hémolyse au bain-marie à 37° C, on introduit :

- 0,5 ml de plasma ;
- 0,5 ml de chlorure de calcium.

On détermine le temps de coagulation de ce mélange.

— Norme :

Avec cette technique, la norme est de 2'.

2. - *Temps de Quick :*

Nous avons utilisé la méthode décrite par CAEN et col. (53).

— Réactifs :

- Plasma citraté ou recueilli sur mélange de Wintrobe, centrifugé ou non à 2 ou 3 000 tours/mn.
- Suspension de thromboplastine calcique.

Nous avons en l'occurrence utilisé la Simplastine WARNER et CHILCOTT.

Ces réactifs sont préchauffés au bain-marie à 37° C.

— Technique :

Dans un tube à hémolyse porté au bain-marie à 37° C, introduire :

- 0,1 ml de plasma ;
- 0,2 ml de simplastine.

On détermine le temps d'apparition du caillot.

— Norme :

Pour un sujet normal, la norme donnée par cette technique se situe à 12".

3. - *Temps de céphaline - kaolin :*

— Réactifs :

- plasma citraté ou recueilli sur solution de Wintrobe.
- Suspension de céphaline - kaolin, fournie par les « Diagnostic Reagents LTD » ;
- Solution de $CaCl_2$ $\frac{M}{40}$, préchauffée au bain-marie à 37° C.

— Technique :

Dans un tube à hémolyse, porté au bain-marie à 37° C, introduire :

- 0,1 ml de plasma ;
- 0,2 ml de céphaline - kaolin.

Agiter doucement le tube à intervalles réguliers pendant 2 minutes. Souffler 0,1 ml de solution de chlorure calcique $\frac{M}{40}$, en déclenchant le chronomètre. Agiter le tube toutes les 10 à 20 secondes et noter le temps de coagulation.

— Norme :

Le temps de coagulation pour un sujet normal se situe à 45".

4. - *Dosage du fibrinogène :*

Nous avons employé, pour doser le fibrinogène, la méthode par le FPT Dil, depuis longtemps utilisée au poste de transfusion de Castres (Daver et col., [74, 75] ; Noé [283] ; Fabre [100]).

— Principe :

Le « fibrin-polymérization time » test (FPT-test) est une application de la méthode de Von Clauss (62).

Son principe est le suivant : en présence de grandes quantités de thrombine, le temps de coagulation est proportionnel au taux du fibrinogène, si la concentration de ce dernier est faible.

— Réactifs :

Dans sa formule commerciale, le FPT-test comporte deux réactifs :

- le liquide de dilution, le FPT-Dil, qui est une solution tamponnée anticoagulante contenant un inhibiteur de la fibrinolyse (inhibiteur de Frey) ;
- une solution de thrombine à 400 unités NIH/ml (thrombine Hoffman-Laroche) dans un tampon Tris-HCl de pH 7,4 et de force ionique 0,15.

— Technique :

a) Recueil du sang :

Sang capillaire : Il est possible de faire une mesure sur une goutte de sang capillaire prélevée, après piqûre du bout du doigt, à l'aide d'une pipette de dilution de Potain, servant aux numérations leucocytaires, et de FPT-Dil comme liquide de dilution.

Sang veineux : Recueillir par ponction veineuse 10 ml de sang dans un flacon contenant 1 ml de liquide de Wintrobe desséché.

b) Exécution du test :

Dans un tube à hémolyse contenant 20 gouttes de FDT-Dil, on ajoute 1 goutte de plasma (solution 1/XXI).

On reprend 0,2 ml de cette solution que l'on porte dans un tube à hémolyse au bain-marie à 37° C, et on ajoute un index magnétique.

Après deux minutes d'incubation, on ajoute 0,2 ml de la solution de thrombine à 400 unités NIH/ml, en déclenchant en même temps le chronomètre.

Dès le début de la formation d'un caillot autour de l'index magnétique, on l'arrête.

L'étalonnage donne des temps de 10 à 18 secondes. Lorsque le taux du fibrinogène est inférieur à 2,5 g/l, on emploie une dilution de plasma au 1/11, qui permet de se trouver dans la courbe d'étalonnage donnée. Pour les hyperfibrinémies, on utilise des dilutions au 1/41.

— Etalonnage :

Pour étalonner la technique du dosage du fibrinogène par le FPT-Test, nous avons utilisé la technique gravimétrique. L'établissement de la courbe d'étalonnages est faite à partir d'un pool de plasmas témoins par la pesée ; on obtient une relation linéaire entre le taux du fibrinogène en g/l et le temps de coagulation du plasma dilué en seconde. Il est nécessaire de refaire un nouvel étalonnage pour chaque flacon de FPT-Dil ou de thrombine (Daver et col. [74]).

5. - *Temps de thrombine :*

Nous avons utilisé les techniques de Biggs et Mc Farlane, voir Caen et col. (53).

— Réactifs :

- plasma citraté ou recueilli sur solution de Wintrobe ;
- thrombine Roche reprise par du tampon de Michaelis pour constituer la solution mère à 100 NIH/ml, qui est congelée en aliquots. On fera des dilutions extamporanées au 1/50, pour avoir le temps de thrombine du témoin à 20".
- tampon de Michaelis à pH : 7,35.

— Technique :

Dans un tube à hémolyse porté au bain-marie à 37° C, introduire :

- 0,2 ml de plasma :
- 0,2 ml de thrombine diluée ;

Noter le temps de coagulation.
Norme : 20".

6. - *Temps de reptilase :*

— Réactifs :

- plasma à tester recueilli sur citrate trisodique à 3,8 % ;
- plasma témoin prélevé dans les mêmes conditions ;
- Reptilase R (f. t. h. 50) Stago.

— Technique :

Dans un tube à hémolyse porté au bain-marie à 37° C, introduire :

- 0,3 ml de plasma, que l'on laisse incuber environ 2 minutes ;
- 0,1 ml de reptilase sont ajoutés ensuite.

Noter le temps de coagulation.

— Normes :

Pour un sujet témoin normal, le temps de reptilase est voisin de 20".

3. — FIBRINOLYSE

1. - *Temps de lyse du caillot d'euglobulines :*

Nous avons utilisé la technique de Von Kaulla et Johnson, modifiée.

— Préparation des euglobulines (2 ml) :
— Sang prélevé sur citrate à 9 %, rapport 1/20, centrifugé.
— Dilution du plasma au 1/20 dans l'eau distillée refroidie ;
— Acidifier à pH 5,2 par acide acétique à 1 % ;
— Laisser reposer 10 minutes dans de la glace fondante ;
— Centrifuger ; rejeter le surnageant ; essorer les tubes avec un tampon monté de coton hydrophile, en ayant soin de ne pas toucher au précipité ;
— Reprendre les précipités avec un volume de tampon d'Owren-Koller, égal au volume initial du plasma ;
— Répartir 0,5 ml d'euglobulines dans 3 tubes A, B, C ;

— Tube A recalcifié à minima (avec agitateur trempé dans Ca Cl_2 M/4, homogénéiser les solutions d'euglobulines) ;

— Le temps de lyse indiquera l'activité fibrinolytique spontanée ;

— Tube B : ajouter :

- 0,1 ml d'eau physiologique ;
- 0,1 ml d'une solution de streptokinase (titre à déterminer, environ 2 à 5 ul/ml) ;
- 0,1 ml de thrombine.

— Tube C : ajouter :

- 0,1 ml de sérum au 1/5 ;
- 0,1 ml de la solution de streptokinase.

— Déterminer le titre de streptokinase, donnant dans B, un temps voisin de 15 minutes avec des euglobulines normales.

— Déterminer la dilution maximale de thrombine pour coaguler en 5 à 10 secondes (on a avantage à coaguler avec le moins de thrombine possible).

— Utiliser une dilution de sérum entre 1/3 et 1/5 en fonction des allongements de temps obtenus avec les témoins.

- Du temps obtenu en B, par rapport aux temps normaux, on déduit le potentiel d'activation ;
- Du temps obtenu en C, par rapport à B, on déduit le potentiel d'inhibition.

Avant l'expérimentation, on fait une dizaine de mesures avec des euglobulines normales pour déterminer les paramètres réactifs et l'ordre de grandeur des temps témoins.

— Normes :

Activateurs de la lyse par rapport au témoin T = (25 à 30 minutes).

2. - *Dosage des inhibiteurs sériques de la fibrinolyse suivant la méthode de Hawkey* (Daver et col. [73], Albugues [5]).

— Réactifs :

- Fibrinogène humain Kabi grade L, stocké à + 4° C.

Une solution à 1 % dans du tampon de Hawkey est préparée chaque jour dans un flacon siliconé et laissée à la température de la pièce pendant la détermination du taux des inhibiteurs.

• Streptokinase Choay, lot n° 63 290 (5 000 u par flacon).

Les flacons sont conservés à + 4° C ; on reprend 5 000 u par 50 ml d'une solution de chlorure de sodium (0,9 %), on stocke cette préparation à — 20° C dans des tubes siliconés par aliquots de 2 ml.

• Thrombine Hoffmann-Laroche, lot n° 611 247 (50 u NIH/mg).

La solution est préparée quotidiennement. Le contenu du flacon est repris par 12,5 ml de tampon Tris.

• Euglobulines sont préparées chaque semaine à partir d'un pool d'au moins dix plasmas normaux selon la technique de Von Kaulla. Elles sont stockées en tubes siliconés sous un volume de 2 ml, à — 20° C.

• Tampon de Hawkey : dans un ballon en verre on met successivement :

$KH_2 PO_4$: 13,6 g
Na Cl : 18,0 g
Merthiolate : 200 mg
Na OH 5N : 18 ml

On ajoute de l'eau distillée pour obtenir un volume de 2 000 ml et on ajuste le pH à 7,5.

• Sérums sont prélevés sur flacon sec, centrifugés (6 000 t/mn) dès leur arrivée au laboratoire. S'ils sont utilisés le jour du prélèvement, ils sont stockés à + 4° C. Si les dosages ne sont pas faits le jour même, ils sont conservés à — 20° C, en tubes siliconés.

• Sérum témoin est toujours le même. Il est prélevé sur un sujet ayant un bilan clinique et biologique normal.

Avant chaque série de dosages, on détermine la quantité de streptokinase nécessaire pour obtenir un temps de lyse égal à 10 mn ± 30 sec.

— Matériel :

Tubes (75 mm x 12 mm) et pipettes de verre lavées au mélange sulfochromique.

Bain-marie à 37° C.

— Technique :

On prépare 5 ml de fibrinogène à 1 % dans du tampon de Hawkey.

Pour chaque série de dosages, les réactifs sont décongelés au bain-marie à 37° C puis laissés à la température de la pièce pendant la préparation des tubes.

Les sérums dilués au 1/10e dans du tampon de Hawkey sont étudiés par séries de 5-10 tubes et sont placés sur un portoir (2 tubes pour chaque sérum).

Dans chacun on met successivement :

— 0,6 ml de sérum au 1/10e ;
— 0,1 ml d'euglobulines ;
— 0,2 ml de fibrinogène ;
— 0,1 ml de streptokinase ;
— 0,1 ml de thrombine.

Dès que l'activateur est ajouté (streptokinase), les tubes sont portés au bain-marie à 37° C.

Au bout d'une minute, on vérifie que le caillot est bien formé.

Les tubes sont agités à intervalles réguliers.

Le temps de lyse est mesuré à partir du moment où l'activateur est ajouté jusqu'à la lyse complète du caillot.

Si l'on ne met pas d'euglobulines dans la mixture, on ajuste avec du tampon de Hawkey pour avoir un volume constant de 1,1 ml.

Le temps de lyse du caillot de fibrine témoin, fait toujours avec le même sérum témoin, est ajusté pour donner un temps de 10 mn ± 30 sec., en accord avec Hawkey et d'autres auteurs qui l'ont préconisé pour unité de « Standard Clot ».

3. - *Test de Lipinski :*

Nous avons utilisé la technique de Lipinski et Worowski (213), légèrement modifiée, pour la mesure des complexes solubles de monomères de fibrine (S.F.M.C.). En effet, ces auteurs ont employé le sulfate de protamine alors que nous avons utilisé le chlorhydrate de protamine.

— Réactifs :

- Plasma à tester obtenu après centrifugation du sang 15 mn à 3 000 t/mn ;
- Chlorhydrate de protamine Vitrum ;
- Sérum physiologique.

— Technique :

Dans un tube à hémolyse, introduire :

- 0,5 ml de plasma ;
- 1,5 ml de sérum physiologique ;
- 0,2 ml de chlorhydrate de protamine.

Laisser incuber 5' à température ambiante, mesurer la densité optique à 6190 A° contre un blanc (plasma dilué sans réactif) au Jobin-Yvon.

La lecture doit se faire dans les 5 à 10 mn après l'addition du réactif.

— Norme :

Le sujet est son propre témoin, ce qui permet de noter les variations propres au sujet.

4. - *Dosage immunologique des produits de dégradation du fibrinogène :*

— Principe :

L'étude du fibrinogène et de ses produits de dégradation se fait par un système d'inhibition de l'hémagglutination, utilisant des erythrocytes de mouton traités à la formaline, sensibilisés au fibrinogène humain par la méthode de MERSKEY.

— Réactifs :

a) Erythrocytes de mouton sensibilisés au fibrinogène humain ;

b) Antisérum antifibrinogène humain de lapin ;

c) Fibrinogène étalon ;

d) Tampon citraté constitué par :

$Na_2H\ PO_4$: 3,72 g

$KH_2\ PO_4$: 6,64 g

Citrate de sodium (tri) : 14,7 g

Acide citrique — en quantité suffisante pour atteindre le pH 6,4

Azide de sodium (1 mg/ml) : 1 g

Sérum de cheval Wellcome : 4 ml (0,4 %) (absorber le sérum avec un tiers de volume d'érythrocytes de mouton lavés et concentrés avant l'emploi)

Eau distillée : pour 1 litre conserver à + 4° C.

Une alternative pratique, bien que plus coûteuse, au sérum de cheval absorbé :

Poudre d'albumine bovine : 1 g (0,1 %).

e) Sang de mouton en solution d'Alsever — Wellcome.

f) Trasylol Bayer : chaque ampoule contenant 25 000 KIU dans 5 ml, est diluée au 1/5^e dans du sérum physiologique, pour obtenir une solution de 5 000 KIU/ml conservée à + 4° C.

g) Thrombine Parke et Davis : chaque ampoule (5 000 unités NIH) est dissoute dans 50 ml de sérum physiologique normal pour donner une solution de 100 U/ml (principe actif). La poudre desséchée de thrombine est conservée à 4° C, et la solution en aliquotes à — 20° C.

— Prise de l'échantillon de sang :

Le sang est pris par ponction veineuse aseptique, sans garrot, chez des sujets au repos. Le sang est transféré dans des tubes de verre contenant 100 KIU de trasylol par ml de sang (0,1 ml de substance active par 5 ml de sang). Les tubes sont mélangés et laissés à 37° C pendant 2 heures, pour permettre la rétraction du caillot avant la centrifugation et le recueil du sérum limpide.

Le sérum est mélangé au dixième de son volume avec une solution active de thrombine (10 U/ml sérum) et incubé à 37° C pendant 30 minutes. Ensuite, on centrifuge l'échantillon et le surnageant clair est recueilli.

— Absorption des agglutinines anti-espèces :

Le sang de mouton en solution d'Alsever est centrifugé et les érythrocytes lavés à 3 reprises avec une solution physiologique isotonique.

Le sérum traité à la thrombine est alors mélangé à deux tiers de son volume avec des érythrocytes lavés et concentrés. On laisse reposer à la température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange est centrifugé et le sérum clair recueilli ; il a pu se produire une légère hémolyse pendant l'absorption, mais qui n'interfère nullement avec l'analyse des produits de dégradation du fibrinogène (F.D.P.).

— Préparation des réactifs :

• Globules sensibilisés au fibrinogène : concentrer les globules par centrifugation du flacon (1 800 à 2 000 tours/mn pendant 3 minutes), si les cellules ne sont pas déjà sédimentées pendant le stockage ; enlever le liquide surnageant à l'aide d'une pipette Pasteur. Ajouter 2,5 ml de tampon au citrate frais et remettre les cellules en suspension.

La suspension peut se conserver à + 4° C ; mais remplacer le tampon avant l'emploi.

• Sérum antifibrinogène : Ajouter 2,5 ml de tampon au citrate à un flacon de sérum desséché.

Conservation à — 20° C pendant un mois.

• Fibrinogène étalon : Reconstituer le contenu du flacon avec 0,5 ml d'eau distillée ; on obtient une solution de fibrinogène à 10 µg/ml.

Conservation identique à l'antisérum.

— Technique :

• Dans la première rangée du plateau de microtitrage : mettre une goutte de tampon au citrate dans chaque godet (2 à 10) et deux gouttes dans le godet 11 avec une pipette de 0,025 ml.

• Autres rangées : mettre une goutte de tampon dans les godets 2 à 9 et dans le godet 12 d'une rangée pour chaque échantillon à analyser. Ajouter 1 goutte de l'étalon reconstitué aux godets 1 et 2 de la première rangée et une goutte de sérum aux godets 1, 2 et 12 de la rangée appropriée ; rincer la pipette dans le tampon et dans l'échantillon suivant.

Avec une micropipette à 0,025 ml, faire des dilutions en série du godet 2 au godet 9 de chaque rangée ; rejeter le contenu d'une micropipette avec la dilution finale, après passage au godet 9. Avec une pipette propre, on ajoute une goutte d'antisérum reconstitué aux godets 1 à 10 de la première rangée et aux godets 1 à 9 des autres rangées. Mélanger le contenu de tous les godets en agitant doucement le plateau.

Mettre le plateau à 4° C pendant 1 heure.

Après une heure, ajouter avec une pipette propre, une goutte de globules sensibilisés au fibrinogène, fraîchement remis en suspension, aux godets 1 à 11 de la première rangée, ainsi qu'aux godets 1 à 9 et 12 des autres rangées.

Mélanger. Mettre deux heures à 4° C.

Ce plateau complet contient l'étalon et les échantillons (voir tableau n° 5).

TABLEAU N° 5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1re rangée : Concentration standard µg/ml	10	5	2,5	1,25	0,63	0,32	0,16	0,08	0,04	Réactif contrôle	Tampon contrôle	
Autres rangées Facteur de dilution de l'échantillon (Sérum)	1	2	4	8	16	32	64	128	256	—	—	Echantillon Contrôle

— Lecture des godets de contrôle :

- Première rangée :
  — godet 10 (contrôle des réactifs) : antisérum + tampon + globules : agglutination complète, donc antisérum agglutinera les globules sensibilisés comme prévu.
  — godet 11 (contrôle du tampon) : tampon + globules : pas d'agglutination (donc pas d'auto-agglutination des globules sensibilisés).
- Autres rangées :
  — godet 12 (contrôle d'échantillon) : échantillon + tampon + globules : pas d'agglutination. Si on y observe une agglutination, cela indique une élimination incomplète d'agglutinines « anti-espèces ». La réaction sera répétée après réabsorption du sérum avec un demi-volume de globules de mouton lavés et concentrés.

— Calcul des résultats :

On détermine la sensibilité du dosage (concentration du fibrinogène au point final) à partir de l'inspection du titrage de l'étalon (première rangée).

On lit, tour à tour, le point final de chaque échantillon ; on multiplie le facteur de dilution du point final par la sensibilité du dosage, ce qui donne la concentration des produits de dégradation du fibrinogène dans l'échantillon dilué :

Exemple :

Titrage de l'étalon :

Point final au godet 4 = concentration en fibrinogène dans ce godet : 1,25 µg/ml.

Echantillon de sérum :

Point final au godet 3. Facteur de dilution de l'échantillon au godet 3 : 4.

Concentration des F.D.P. :

4 x 1,25 µg/ml = 5,0 µg/ml de sérum non dilué.

— Norme : Le sujet normal présente une concentration en F.D.P. de l'ordre de 5,04 µg/ml.

5. - *Test à l'éthanol :*

Au cours de notre étude, nous avons testé les méthodes de Breen et Tullis (42) et de Godal et col. (121) légèrement mdifiées.

En raison de difficultés techniques, nous avons légèrement modifié la technique de GODAL ; malgré cela, cette technique s'est révélée être plus sensible que celle de BREEN et TULLIS, en sorte que nous ne rapportons que les résultats obtenus avec la méthode de GODAL.

— Réactifs :

— Plasma est obtenu après centrifugation à 3 000 t/mn (1 200 g) pendant 30 mn.

— Solution d'éthanol à 50 % (obtenu par dilution d'éthanol à 96 % dans l'eau distillée).

— Techniques :

Dans un tube à hémolyse, introduire :

- 0,5 ml de plasma ;
- 0,15 ml d'éthanol à 50 %.

Agiter immédiatement.

Laisser incuber 10 mn à la température ambiante.

Au bout de 10 minutes, on observe le tube et on note s'il s'est ou non formé un gel.

Ce test est positif si un gel s'est constitué.

GODAL et col. (121) ont insisté sur le fait que, dès que le prélèvement de sang est effectué, il doit être gardé dans la glace, et que la centrifugation pour l'obtention du plasma doit être faite à + 4° C. Nous n'avons pu, au cours de notre travail, respecter cette ligne de conduite.

6 - *Estimation du facteur XIII :*

Au poste de transfusion sanguine de Castres, nous utilisons la méthode de dissolution du caillot de fibrine dans l'urée 5 M ou l'acide monochloracétique, pour dépister les éventuels déficits en facteur XIII (FABRE [100], RABY [308, 311]).

— Réactifs :

— Solution d'urée 5 M

— Acide monochloracétique à 1 %

— Chlorure de calcium $\frac{M}{20}$

— Plasma à tester recueilli sur solution de Wintrobe.

— Technique :

Dans deux tubes à hémolyse, introduire :

- 0,3 ml de plasma oxalaté à étudier
- 0,1 ml de $CaCl_2$ $\frac{M}{20}$

Laisser incuber 30 mn à 37° C. Détacher ensuite les caillots et les exprimer doucement avant de les mettre en suspension :

— l'un dans 3 ml de solution d'urée 5 M ;

— l'autre dans 3 ml de solution d'acide monochloracétique à 1 %.

Laisser incuber à 37° C pendant 24 heures.

S'il existe un déficit en facteur XIII, on observe une redissolution du caillot en 15 à 20 mn dans l'acide monochloracétique à 1 % et 3 à 4 heures dans l'urée 5 M.

4° TEST DE BERTRAND OU TEMPS DE HOWELL-FIBRINOGENE (Noé [283], Raby [308])

— Principe :

La coagulabilité du plasma à explorer, étudiée isolément, est comparée à celle d'un plasma normal et à celle du mélange à parties égales des plasmas du témoin et du malade, dans un test de récalcification plasmatique sensibilisé par un excès de substrat (fibrinogène).

— Réactifs :

— Fibrinogène humain Kabi grade L 3 g‰ (fibrinogène sec repris par de l'eau distillée).

— Solution de chlorure de calcium M/40.

— Plasmas à tester et témoin.

— Technique :

Dans 3 tubes de Kahn disposés au bain-marie à 37° C, répartir 0,25 ml de fibrinogène.

Ajouter :

- dans le premier tube :
  0,1 ml d'une dilution au demi du plasma témoin ;
- dans le second tube :
  0,1 ml d'une dilution au demi du plasma à explorer ;

• dans le troisième tube :

0,1 ml d'une dilution au demi du mélange des deux plasmas à parties égales (dilutions effectuées en eau physiologique).

— Recalcifier par 0,25 ml de $CaCl_2$ $\frac{M}{40}$

— Agiter, déclencher le chronomètre.

— Attendre 2 mn sans toucher aux tubes. A partir de la deuxième minute, les examiner en les inclinant doucement toutes les 30 secondes, jusqu'à ce que la coagulation soit totale.

Normes :

Les temps normaux sont voisins de 7 mn (6 mn 30 sec. - 7 mn 30 sec.).

Si le temps de coagulation du plasma à étudier est égal ou supérieur à 7 mn : iso ou hypocoagulabilité réelle.

Si le temps de coagulation du plasma à étudier est inférieur à 6 mn : hypercoagulabilité réelle.

Si le temps de coagulation du mélange de plasma est raccourci par rapport à celui du plasma témoin, alors que le plasma du malade seul est iso ou hypocoagulable : hypercoagulabilité potentielle. Celle-ci est d'autant plus intense que le raccourcissement est important et que l'hypocoagulabilité réelle est prononcée.

II

RESULTATS

Les techniques que nous avons employées nous ont permis de noter, dans la pratique courante, sur les malades qui nous ont été confiés, un certain nombre d'observations.

1. NUMERATION DES PLAQUETTES

Les résultats que nous avons obtenus sont exprimés dans le tableau n° 6.

TABLEAU N° 6

Etude de la numération des plaquettes

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	$225.2.10^3$	7,5
1er jour Postopératoire	$220.1.10^3$	8,0
2e jour Postopératoire	$222.9.10^3$	7,9
5e jour Postopératoire	$214.0.10^3$	7,7

L'étude de la variance a été étudiée, d'une manière générale, pour tous les paramètres, selon la méthode des différences, et testée par le test de « t » de STUDENT.

Les résultats obtenus pour la numération des plaquettes sont exprimés dans le tableau n° 7.

La valeur de « t » a été calculée et nous a permis de percevoir la significativité de nos résultats (tableau n° 8).

TABLEAU N° 7

Etude de la variation du taux des plaquettes

	Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er j. post.	— 5,1	0,68	N.S.
Préop. — 2e j. post.	— 2,3	0,59	N.S.
Préop. — 5e j. post.	— 11,0	1,13	N.S.

N.S. = non significatif, car « t » < 1,65.

TABLEAU N° 8

Expression de la significativité

Valeur de « t »	%	Significativité
3,29	1 %	++++
2,58	1 %	+++
2,33	2 %	+++
1,96	5 %	++
1,65	10 %	+

Les valeurs de « t » inférieures à 1,65 sont considérées comme non significatives (N.S.).

2. ADHESIVITE PLAQUETTAIRE

1) *Reproductibilité des mesures :*

La technique de mesure de l'adhésivité plaquettaire, que nous avons utilisée, est celle couramment employée au laboratoire de Castres et dont Noé (283) a donné les normes dans un travail antérieur ; celle-ci est de 30 % ± 5 %.

2) *Résultats globaux :*

Les résultats que nous avons obtenus sont exprimés dans le tableau n° 9.

Tableau n° 9

Etude de l'adhésivité plaquettaire

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	37,6 %	2,9
1er jour postopératoire	34,0 %	2,1
2e jour postopératoire	37,5 %	1,9
5e jour postopératoire	37,9 %	2,1

La méthode des différences et le test « t » de Student nous ont permis de faire l'étude de l'évolution de l'adhésivité des plaquettes. Nos résultats sont exprimés dans le tableau n° 10.

Tableau n° 10

Etude de la variation de l'adhésivité plaquettaire

	Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er j. post.	3,6	1,25	N.S.
Préop. — 2e j. post.	0,1	0,08	N.S.
Préop. — 5e j. post.	0,3	0,10	N.S.

3) *Remarques :*

Ces résultats appellent quelques remarques :

— Ainsi ne serait-il pas plus intéressant de ne s'intéresser qu'à la « différence du nombre des plaquettes », obtenue après passage sur billes de verre, et quelle que soit la valeur initiale du nombre des plaquettes, plutôt que de ne s'intéresser qu'à la fraction du taux plaquettaire, perdue, en utilisant un pourcentage de perte :

— Si l'on adopte la deuxième méthode, on peut se poser la question de l'expression du résultat. On pourra l'exprimer :

— soit en faisant le rapport des deux mesures, qui représente le pourcentage de plaquettes « restantes » par rapport au nombre de plaquettes initiales ;

— soit en faisant le rapport entre la différence des deux mesures et le nombre initial des plaquettes, qui représente le pourcentage de plaquettes « perdues » par rapport au nombre initial de plaquettes (technique de calcul habituel).

On remarque qu'autant il est facile de répondre à la deuxième question, autant il est difficile de faire un choix pour la première. Il semblerait, cependant, que les données fournies par ces méthodes ne soient que deux aspects d'un même problème.

4) *Expression des résultats :*

Soit N_1 et N_2 les nombres de plaquettes avant et après passage du sang sur billes de verre. Les deux rapports $\frac{N_1 - N_2}{N_1}$ (calcul actuel) ou $\frac{N_2}{N_1}$ (autre calcul possible) sont en apparence équivalents, car $\frac{N_1 - N_2}{N_1} = 1 - \frac{N_2}{N_1}$. Par conséquent, si l'on parle en pourcentages, le premier rapport est le complément du second à cent.

Cependant, si on étudie l'erreur, on peut faire un choix entre ces deux possibilités.

L'erreur absolue $d\left(\frac{N_1 - N_2}{N_1}\right) = d\left(1 - \frac{N_2}{N_1}\right) = d\left(\frac{N_2}{N_1}\right)$ est identique dans les deux cas.

Par contre les erreurs relatives

$$\frac{d\left(\frac{N_1 - N_2}{N_1}\right)}{\frac{N_1 - N_2}{N_1}} \quad \text{et} \quad \frac{d\left(\frac{N_2}{N_1}\right)}{\frac{N_2}{N_1}}$$

sont différentes.

Or, la probabilité $N_1 - N_2 > N_2$ est relativement faible. Le rapport $\frac{N_2}{N_1}$ étant en général supérieur à $\frac{N_1 - N_2}{N_1}$, il est préférable d'utiliser le rapport $\frac{N_2}{N_1}$ plutôt que le rapport $\frac{N_1 - N_2}{N_1}$ l'erreur relative étant statistiquement plus faible.

5) *Répartition*

Si l'on exprime l'adhésivité plaquettaire en %, la répartition des malades se fait comme nous le rapportons dans le tableau n° 11.

La norme de l'adhésivité, pour cette méthode, a été estimée par Noé (283) à 30 % ± 5 %.

Si l'on exprime l'adhésivité plaquettaire en valeur absolue, c'est-à-dire par la différence $N_1 - N_2$, la répartition des malades se fait comme exprimée dans le tableau n° 12.

6) *Observations :*

La lecture des tableaux n°s 6 et 7 appelle certains commentaires.

Ainsi, le tableau n° 6 nous amène à constater :

— une diminution des valeurs élevées avec disparition des taux à 60 % entre l'examen préopératoire et l'examen du premier jour suivant l'intervention ;

TABLEAU N° 11

Répartition des malades avec l'adhésivité exprimée en % (c'est-à-dire selon le rapport $\frac{N_1 - N_2}{N_1}$)

	< 20 %	20 - 39 %	40 - 59 %	60 % et >
Préopératoire	6	16	8	7
1er jour postopératoire	4	22	10	1
2e jour postopératoire	2	18	16	1
5e jour postopératoire	2	21	11	3

TABLEAU N° 12

Répartition des malades avec l'adhésivité exprimée en valeur absolue ($N_1 - N_2$) (c'est-à-dire la différence des nombres de plaquettes avant et après passage sur billes de verre)

	30 et < (30 000 et <)	40 - 60 (40 à 60 000)	70 - 90 (70 à 90 000)	100 - 120 (100 à 120 000)	> 120 (> 120 000)
Préopératoire	5	14	7	4	7
1er jour postop.	3	16	10	5	3
2e jour postop.	1	14	11	4	7
5e jour postop.	1	11	16	5	4

— une augmentation de l'adhésivité ;

— une tendance à un retour vers le niveau initial à l'approche du cinquième jour postopératoire.

Le tableau n° 7 nous permet de constater :

— entre l'examen préopératoire et le premier jour postopératoire, une tendance à la normalisation se fait jour. La dispersion des valeurs diminue, pour arriver à un rassemblement de celles-ci dans une gamme de l'ordre 40-80 (40 à 80 000 plaquettes), quel que soit le chiffre de départ ;

— lors du deuxième jour postopératoire, il y a une tendance à l'augmentation de la rétention plaquettaire ;

— cette rétention continue à augmenter. Cependant, le taux des plaquettes aurait plutôt tendance à diminuer ; par conséquent, plus le nombre des plaquettes diminue, plus la rétention (en valeur absolue) des plaquettes sur les billes de verre augmente.

Dans ces deux moyens d'expression, on retrouve les mêmes phénomènes, mais l'expression des résultats en « valeur absolue » permet de mettre en évidence l'absence d'un retour à l'adhésivité plaquettaire normale, le cinquième jour postopératoire.

Ainsi, deux aspects qui semblent contradictoires apparaissent ; or, on étudie un paramètre qui, en fait, en représente deux, N_1 et N_2. Il faudrait faire ainsi une analyse de ces deux paramètres, ce qui est difficile. De plus, les règles d'évolution sont valables en général, mais chaque individu pourra présenter des réactions propres.

Le choix entre les modes d'expression de l'adhésivité ne peut donc se faire qu'à partir de données théoriques biologiques. Ainsi, deux cas nous ont paru particulièrement intéressants à rapporter.

— La première observation, A, concerne une femme, âgée de 71 ans, hospitalisée pour une hernie.

— La deuxième observation, B, concerne une autre femme, âgée de 55 ans, hospitalisée pour une hystérectomie.

Dans les tableaux n°s 13 et 14, nous rapportons les variations de l'adhésivité plaquettaire de ces deux malades exprimée en valeur absolue et en %.

TABLEAU N° 13

Variation de l'adhésivité plaquettaire des malades A et B, exprimée en valeur absolue ($N_1 - N_2$)

	$N_1 - N_2$			
	Préopératoire	1er j. postop.	2e j. postop.	5e j. postop.
A	150 (150 000)	50 (50 000)	70 (70 000)	70 (70 000)
B	60 (60 000)	110 (110 000)	140 (140 000)	160 (160 000)

TABLEAU N° 14

Variation de l'adhésivité plaquettaire des malades A et B, exprimée en %

	$\frac{N_1 - N_2}{N_1}$			
	Préopératoire	1er j. postop.	2e j. postop.	5e j. postop.
A	58 %	24 %	39 %	52 %
B	26 %	50 %	48 %	50 %

Quand on interprète ces deux résultats selon un mode de calcul ou l'autre, on arrive à deux conclusions différentes. Nous exposons dans le tableau n° 15 l'interprétation de ces observations.

TABLEAU N° 15

Interprétation des résultats de l'adhésivité des sujets A et B

	Pourcentage	Différence (en valeur absolue)
A	Augmentation de l'adhésivité pour revenir au 5e jour à la position initiale.	Augmentation de l'adhésivité le 1er jour postopératoire, puis stabilité.
B	Diminution de l'adhésivité le 1er jour postopératoire, puis stabilité.	Diminution régulière de l'adhésivité.

7) *Discussion :*

Nous n'avons pu, au cours de cette étude, démontrer clairement une augmentation de l'adhésivité au verre des plaquettes, lors des suites d'une intervention. Nous avons montré, cependant, que l'on pouvait adopter deux méthodes pour l'exprimer, donnant des résultats contradictoires.

La technique de mesure de l'adhésivité au verre pourrait être sujette à caution. BLOOM et EVANS (32) ont montré, en effet, que la mesure de l'adhésivité plaquettaire par les colonnes de billes de verre est influencée par l'agrégation plaquettaire et, par conséquent, les résultats que l'on obtient ne peuvent être considérés comme le reflet d'une adhésivité réelle.

D'autre part, BENNETT (28) a montré que l'âge des colonnes de billes de verre doit être pris en considération, car le même échantillon de sang passé sur des colonnes de billes de verre préparées depuis un jour, deux, quatre, six et huit semaines, a donné des pourcentages d'adhésivité plaquettaire différents.

8) *Conclusion :*

Nous n'avons pu démontrer, quant à nous, d'augmentation de l'adhésivité des plaquettes lors de la période postopératoire, contrairement à certains auteurs, qui ont utilisé à cet effet des billes de verre spéciales.

3. FIBRINOGENE

Les résultats que nous avons obtenus sont exprimés dans le tableau n° 16.

TABLEAU N° 16

Etude du fibrinogène

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	5,45	0,19
1er jour postopératoire	5,35	0,12
2e jour postopératoire	5,46	0,13
5e jour postopératoire	5,52	0,22

L'évolution du fibrinogène pendant la période postopératoire a été étudiée par la méthode des différences et le test « t ».

Nous avons consigné les résultats dans le tableau n° 17.

TABLEAU N° 17

Variation du fibrinogène dans la période postopératoire

	Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er j. post.	— 0,10	0,54	N.S.
Préop. — 2e j. post.	— 0,01	0,05	N.S.
Préop. — 5e j. post.	— 0,07	0,31	N.S.

4. TEMPS DE HOWELL

Les résultats que nous avons obtenus sont exprimés dans le tableau n° 18.

TABLEAU N° 18

Temps de Howell

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	2,10	0,02
1er jour postopératoire	2,16	0,03
2e jour postopératoire	2,17	0,05
5e jour postopératoire	2,17	0,03

Dans le tableau n° 19, nous exposons les résultats de la variation du temps de Howell pendant la période postopératoire.

TABLEAU N° 19

Variation du temps de Howell dans la période postopératoire

	Différences moyennes	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er jour post.	0,06	1,59	N.S.
Préop. — 2e jour post.	0,07	1,68	+
Préop. — 5e jour post.	0,07	1,81	+

Ce test présente une très faible significativité, et seulement à partir du deuxième jour suivant l'intervention.

5. TEMPS DE QUICK

Les résultats sont exprimés dans le tableau n° 20.

TABLEAU N° 20

Temps de Quick

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	12,6	0,1
1er jour postopératoire	13,5	0,2
2e jour postopératoire	13,8	0,3
5e jour postopératoire	13,6	0,2

Le tableau 21 exprime les résultats de l'étude de la variation du temps de Quick pendant la période postopératoire.

TABLEAU 21

Variation du temps de Quick
pendant la période postopératoire

	Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er j. post.	0,9	4,36	++++
Préop. — 2e j. post.	1,2	4,40	++++
Préop. — 5e j. post.	1,0	5,75	++++

A la lumière de ces résultats, on constate que le temps de Quick présente une très forte significativité, et ce dès les premières 24 heures.

6. TEMPS DE CEPHALINE - KAOLIN

Les résultats sont exprimés dans le tableau n° 22.

TABLEAU N° 22
Temps de céphaline - kaolin

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	48,9	0,9
1er jour postopératoire	52,2	0,9
2e jour postopératoire	57,9	1,7
5e jour postopératoire	51,9	1,1

Les résultats de l'étude de la variation du temps de céphaline - kaolin sont exprimés dans le tableau n° 23.

TABLEAU N° 23
Variation du temps de céphaline - kaolin pendant la période postopératoire

	Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er j. post.	3,3	2,84	+++
Préop. — 2e j. post.	3,0	1,89	++
Préop. — 5e j. post.	3,0	2,34	++

Ce test présente une bonne significativité, surtout dans les 24 premières heures.

Il est à remarquer que le temps de Howell, le temps de Quick et le temps de céphaline - kaolin, présentent une évolution semblable.

7. TEMPS DE REPTILASE

Nous avons étudié le temps de reptilase par deux méthodes :

— d'une part, par les valeurs absolues ;

— d'autre part, par les différences entre les temps de reptilase du malade et le temps d'un sujet témoin.

Les résultats sont consignés dans le tableau n° 24.

TABLEAU N° 24

Temps de reptilase

Valeurs	Moyenne préopérat.	Moyenne 1er j. post.	Moyenne 2e j. post.	Moyenne 5e j. post.
Valeurs absolues	20,50	20,61	21,50	22,08
Différences entre temps des malades et temps témoin	0,99	1,31	1,46	3,32

Dans le tableau n° 25, nous avons exprimé nos résultats de l'étude de la variation du temps de reptilase pendant la période postopératoire.

On constate que la sensibilité est meilleure lorsque, évidemment l'on tient compte de la différence de la valeur trouvée pour le malade par rapport au témoin.

On note un allongement du temps de reptilase dès le premier jour qui suit l'intervention. Il n'est pas significatif... Cependant, nous devons souligner que nous n'avons pu exploiter statistiquement qu'un nombre restreint de dossiers.

TABLEAU N° 25

Variation du temps de reptilase pendant la période postopératoire

		Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Valeurs absolues	Préop. — 1er j. post.	0,11	0,27	N.S
	Préop. — 2e j. post.	1,00	2,65	+++
	Préop. — 5e j. post.	1,58	3,84	++++
Différences entre temps des malades et temps témoin	Préop. — 1er j. post.	0,32	0,72	N.S
	Préop. — 2e j. post.	0,47	3,24	+++
	Préop. — 5e j. post.	1,33	4,21	++++

8. « STANDARD CLOTS »

Les résultats sont exprimés dans le tableau n° 26.

TABLEAU N° 26
« Standard clots »

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	10,7	0,2
1er jour postopératoire	11,3	0,3
2e jour postopératoire	11,7	0,3
5e jour postopératoire	11,6	0,4

Dans le tableau n° 27, nous avons consigné les résultats de l'étude de la variation de standard clots pendant la période postopératoire.

TABLEAU N° 27
Variation des « standard clots »
pendant la période postopératoire

	Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er j. post.	0,4	2,59	+++
Préop. — 2e j. post.	1,0	3,47	++++
Préop. — 5e j. post.	0,9	2,61	+++

Ce test présente une très forte significativité, et ce, dès les 24 premières heures qui suivent l'intervention. Les « standard clots » évoluent de façon parallèle aux temps de Quick et de céphaline - kaolin.

9. COMPLEXES SOLUBLES DE MONOMERES DE FIBRINE (SFMC)

Nos résultats sont exprimés dans le tableau n° 28.

TABLEAU N° 28

SMFC

	Moyenne	Ecart type
Préopératoire	130,7	3,6
1er jour postopératoire	142,6	3,6
2e jour postopératoire	161,5	3,4
5e jour postopératoire	166,0	3,2

Dans le tableau n° 29, nous avons consigné les résultats de l'étude de la variation des SFMC pendant la période postopératoire.

TABLEAU N° 29

Variation des SFMC
pendant la période postopératoire

	Différence moyenne	Test « t »	Significativité
Préop. — 1er j. post.	11,9	5,05	++++
Préop. — 2e j. post.	30,8	9,35	++++
Préop. — 5e j. post.	35,3	8,83	++++

Ce test présente une très forte significativité, et ce, dès les 24 premières heures qui suivent l'intervention.

10. TEST A L'ETHANOL

Nous avons vu que les résultats de l'estimation des SFMC présentent une très grande significativité, ce qui semble confirmer l'importance du rôle joué par les monomères de fibrine dans la période postopératoire.

On pourrait penser que le test à l'éthanol confirmerait ce fait, mais nos résultats ne nous ont apporté aucune significativité. Les observations que nous avons faites sont, dans l'ensemble, discordantes :

— *Première observation :* Il s'agit d'un malade de 24 ans, hospitalisé pour une occlusion. (Voir tableau n° 30.)

— *Deuxième observation :* Il s'agit d'une malade de 47 ans, hospitalisée pour une hystérectomie. (Voir tableau n° 31.)

— *Troisième observation :* malade de 54 ans, hospitalisé pour une hernie. (Voir tableau n° 32.)

Nos résultats ne sont guère satisfaisants ; peut-être s'agit-il de la méthode que nous avons utilisée. Toujours est-il qu'une expérimentation supplémentaire serait nécessaire, car la nôtre semble avoir été trop limitée.

TABLEAU N° 30

	Ethanol test	SFMC
Préopération	+	130
1er jour postopératoire	—	126
2e jour postopératoire	+	140
5e jour postopératoire	+	170

TABLEAU N° 31

	Ethanol test	SFMC
Préopération	—	106
1er jour postopératoire	+	144
2e jour postopératoire	++	175
5e jour postopératoire	++	184

TABLEAU N° 32

	Ethanol	SFMC
Préopération	—	134
1er j. postopératoire	—	142
2e jour postopératoire	—	158
5e jour postopératoire	—	170

11. PRODUITS DE DEGRADATION DU FIBRINOGENE (FDP)

Nous avons utilisé pour cette étude deux sortes de données :

— d'une part, les valeurs données par la dilution géométrique de raison 2 ;

— d'autre part, celles données par une échelle logarithmique : 0, 1, 2, 3, 4, qui correspondent à un coefficient près aux logarithmes de 2,52 ; 5,04 ; 10,08 ; 20,16 ; 40,32, etc. (tableau n° 33).

TABLEAU N° 33

Expression des valeurs

Valeurs réelles	2,52	5,04	10,08	20,16	40,32
Autre expression	$2,52 \times 2^0$	$2,52 \times 2^1$	$2,52 \times 2^2$	$2,52 \times 2^3$	$2,52 \times 2^4$
Echelle logarithmique	0	1	2	3	4

Nous avons exprimé nos résultats dans le tableau n° 34.

TABLEAU N° 34

F D P

Valeurs	**Moyenne Préop.**	**Moyenne 1er j. post.**	**Moyenne 2e j. post.**	**Moyenne 5e j. post.**
Réelles	13,86	10,28	15,96	14,28
Echelle logarithmique	1,25	1,83	2,08	2,25

Comme on peut le constater, l'évolutivité est différente selon la manière dont on exprime les résultats. Il semblerait préférable d'utiliser la seconde expression, car, par exemple, une diminution de 40,32 à 10,08 a plus de poids que dix augmentations de 2,52 à 5,04.

Dans le tableau n° 35, nous avons exprimé nos résultats de l'étude de la variation du FDP pendant la période post-opératoire.

TABLEAU N° 35

Variation des FDP
pendant la période postopératoire

		Différence Moyenne	Test « t »	Significativité
Valeurs Réelles	Préop. - 1er j. post.	— 3,58	0,55	NS
	Préop. - 2e j. post.	2,10	0,57	NS
	Préop. - 5e j. post.	0,42	0,09	NS
Echelle logarithmique	Préop. - 1er j. post.	0,58	1,40	NS
	Préop. - 2e j. post.	0,83	1,83	+
	Préop. - 5e j. post.	1,00	2,93	+++

Les valeurs obtenues, en utilisant l'échelle logarithmique, permettent de constater une augmentation régulière du FDP, qui est significative, dès le deuxième jour suivant l'intervention.

Nous regrettons encore de n'avoir pu soumettre à l'exploitation statistique qu'un nombre restreint de dossiers.

12. TESTS DE LYSE DE VON KAULLA

Ces tests se sont révélés être normaux dans tous les cas.

13. TEST DE BERTRAND

Ce test, que nous avons pratiqué systématiquement sur tous nos malades, n'a pas présenté de variations significatives, bien que nous ayons obtenu chez 5 malades des résultats nous faisant admettre la possibilité d'une hypercoagulabilité potentielle importante.

14. ESTIMATION DU FACTEUR XIII

L'estimation du facteur XIII, pratiquée sur tous nos malades, s'est révélée être à chaque fois normale.

15. THROMBOELASTOGRAMME

Nous n'avons pas réalisé cet examen de façon systématique pour des raisons purement matérielles tenant à nos conditions de travail.

Cependant, dans tous les cas, où nous nous sommes trouvés en présence à la fois d'une hypercoagulabilité potentielle au test de Bertrand et d'une hyperadhésivité plaquettaire, nous avons fait un thromboélastogramme qui a montré, dans tous les cas, une hypercoagulabilité.

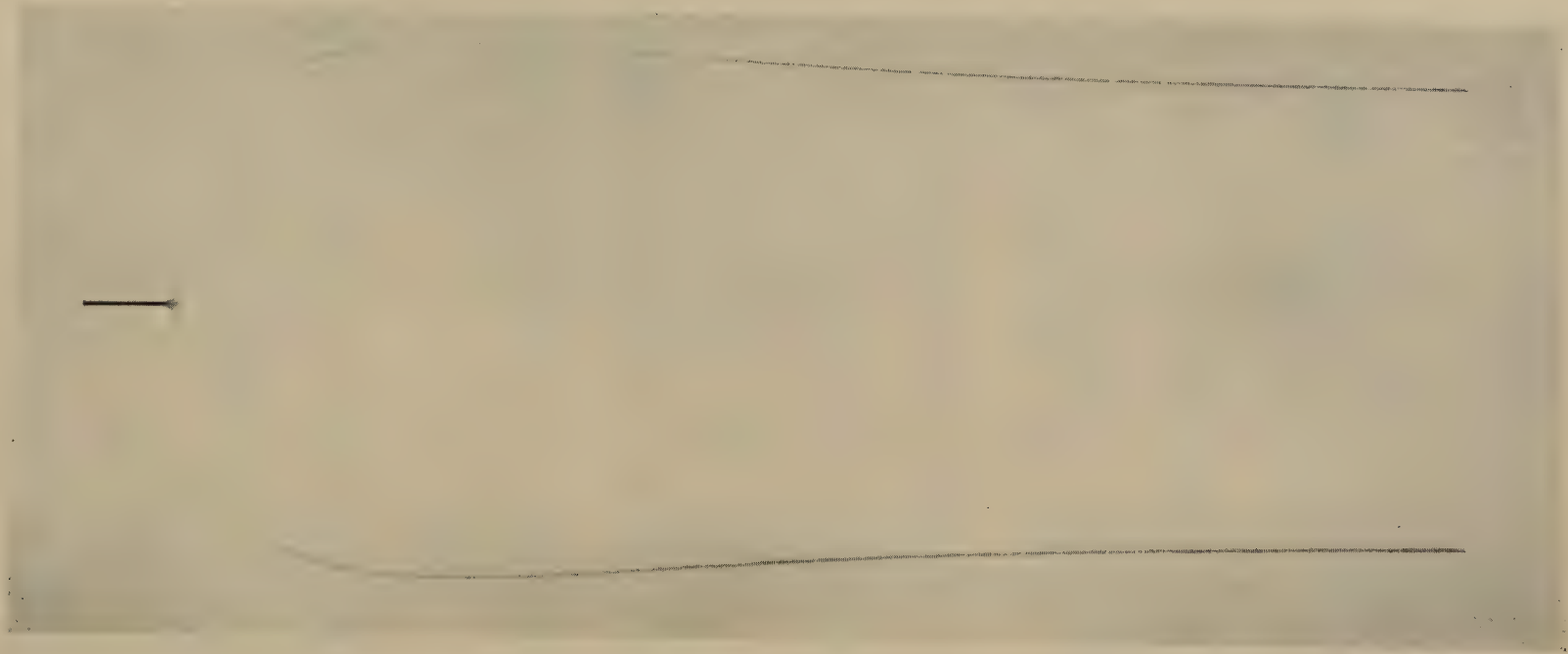
A titre l'exemple, nous reproduisons ici l'un de ces tracés.

(Voir cliché page 144)

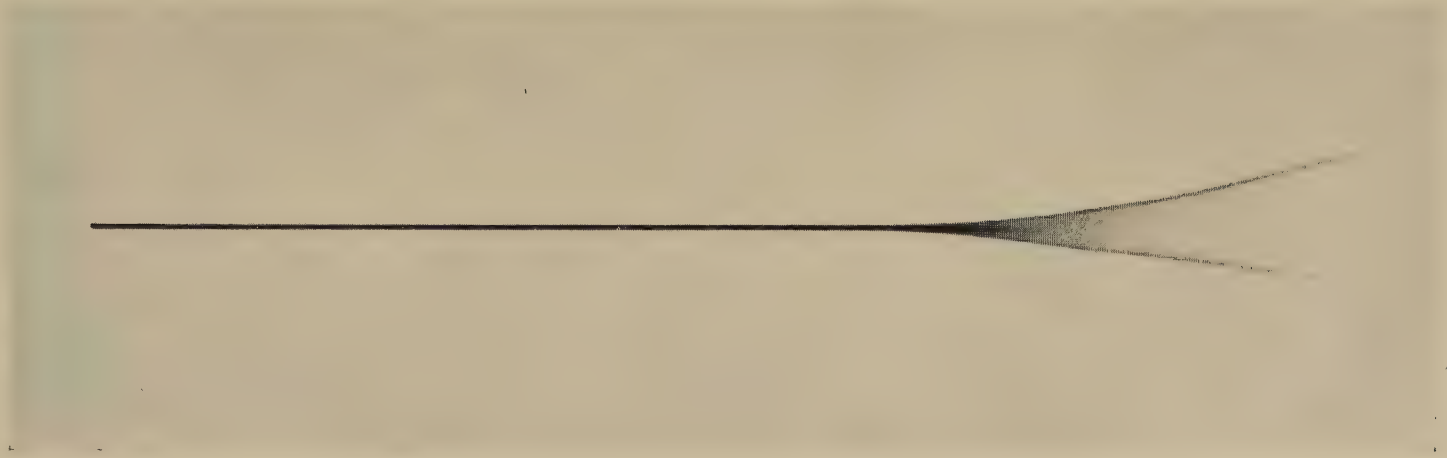
Les malades ayant présenté de tels signes biologiques ont tous été, sans exception, mis sous traitement anticoagulant par l'héparine, par voie sous-cutanée (héparinate de calcium : calciparine), et nous avons suivi l'efficacité de ce traitement à la fois par le temps de Howell et par le thromboélastogramme.

Le tracé ci-dessous est particulièrement démonstratif de l'hypocoagulabilité obtenue.

(Voir cliché page 145)



1. — Thromboélastogramme : image d'hypercoagulabilité.



2. — Thromboélastogramme : image d'hypocoagulabilité.

III

COMMENTAIRES

L'ensemble des résultats obtenus au cours de nos travaux expérimentaux amènent un certain nombre de commentaires.

1° Nous regrettons que nos conditions de travail ne nous aient pas permis d'effectuer l'étude simultanée de l'adhésivité et de l'agrégabilité des plaquettes. Il eut été, certainement, très intéressant de pouvoir comparer les résultats obtenus par ces deux techniques au cours de l'étude de l'hémostase dans la période postopératoire. Il semblerait, en effet, que l'adhésivité relève plus volontiers de phénomènes électroioniques, et l'agrégation de phénomènes chimiques et enzymatiques.

2° Le lot de sujets que nous avons étudié est assez homogène et donne un aperçu des malades que l'on rencontre dans la pratique courante, c'est-à-dire de sujets qui subissent une intervention à cause d'un accident aigu ou chronique qui survient dans un climat habituel de bonne santé apparente (appendicite, hernie, fractures...).

Ces malades sont fondamentalement différents de ceux que l'on a coutume de rencontrer dans les grands services de chirurgie des Centres Hospitaliers Universitaires, où les interventions sont généralement pratiquées sur des sujets dont l'état pathologique est plus complexe.

Il semblerait qu'une partie de la discordance des résultats que nous avons observés, par rapport à d'autres auteurs, soit expliquée par ces faits.

3° Nous n'avons pas soumis les malades qui ont présenté une hyperadhésivité des plaquettes à un traitement par l'aspirine ou par d'autres drogues antiadhésives, car les signes biologiques d'accompagnement nous imposaient, pour des raisons d'éthique, un traitement par l'héparine.

4° Nous avons également quelques critiques à formuler à l'égard de certaines techniques que nous avons utilisées :

— L'estimation du taux du fibrinogène par le F.P.T.-Dil donne des valeurs basses, en présence de monomères et de produits de dégradation du fibrinogène, et ceci a été confirmé récemment par Arnesen (11).

— Nous avons utilisé, pour le test de gelification à l'éthanol, la technique de GODAL et col. (121), technique que nous avons été amené à modifier légèrement en raison de difficultés matérielles. C'est ainsi que les prélèvements de sang sitôt effectués n'ont pas été gardés dans la glace, et que la centrifugation des échantillons de sang n'a pas été effectuée à 4° C, comme le recommande GODAL et col. (121). Malgré ces imperfections, cette technique s'est révélée à nos yeux plus sensible que celle préconisée par BREEN et TULLIS (42).

— La méthode de dosage des produits de dégradation du fibrinogène par la technique de MERSKEY est une bonne technique, mais elle a l'inconvénient de toutes les techniques sérologiques qui impliquent une dilution *de raison géométrique* 2, et ne peut, pour cette raison, que donner une approximation du taux des F.D.P., peu utilisable pour des études statistiques.

— Nous devons regretter de n'avoir pu pratiquer régulièrement des thromboélastogrammes, en raison de difficultés matérielles.

De l'ensemble de nos résultats, nous pouvons faire les remarques suivantes :

1° Nous n'avons jamais noté dans la période postopératoire immédiate (24e, 48e heures) d'hyperfibrinémie importante, comme on devrait classiquement en observer au cours des syndromes d'hypercoagulabilité de la période postopératoire.

Ce fait peut s'expliquer, comme ARNESEN (11) l'a souligné, par la technique que nous avons utilisée. Toutefois, au cours des 24 premières heures, nous avons noté, en accord avec les observations de VINAZZER (376), une chute du taux du fibrinogène qui semblerait correspondre à une « *hypercoagulation* », due à une grande activité thromboplastique, conséquence de l'acte opératoire.

Les seules hyperfibrinémies importantes que nous avons notées dans la période postopératoire n'ont été observées que vers les 8e-10e jours après l'intervention, c'est-à-dire en dehors du cadre de notre étude.

2° Les complexes solubles de monomères de fibrine (S.F. M.C.) sont augmentés au cours des 24 premières heures, ce qui semble correspondre à la chute du fibrinogène que nous avons observée au cours de la même période.

3° Les plaquettes sont également diminuées de façon importante durant les 24 premières heures, ce qui est en accord avec les observations de VINAZZER (376), de PEROT (298).

On note parallèlement une hyperadhésivité des plaquettes, comme l'ont rapporté par ailleurs HAM et SLACK (133), BENNETT (27) et HELLEM (148).

4° L'étude de la coagulation plasmatique par le temps de Quick et le temps de céphaline - kaolin, nous ont permis de constater un allongement significatif pendant les 24 premières heures, qui semble, en accord, dans la majorité des cas, avec un allongement du temps de Howell, reflet de la coagulabilité globale.

A la suite de ces remarques, il semble que, dans la période postopératoire immédiate, nous ayons mis en évidence, dans le cadre de notre travail, avec nos techniques et dans le lot de malades considérés, non pas une hypercoagulabilité comme il est classique de le décrire, mais plutôt une « *hypercoagulation* ». Cette « *hypercoagulation* » résulterait d'un excès de thrombine, survenant à la suite de l'acte opératoire au cours d'une réaction d'hémostase normale. On devrait donc beaucoup plus parler de formes frustres de coagulation intravasculaire disséminée (fibrinogène diminué, facteurs de coagulation consommés, plaquettes diminuées, reptilase allongée), résultants d'une « *hypercoagulation* » et non d'une hypercoagulabilité.

Parmi le lot de malades étudiés, de pratique courante, c'est-à-dire présentant un accident aigu ou chronique qui survient dans un climat habituel de bonne santé apparente, 5 malades sur 50, soit 1 sur 10, ont présenté, dès la période préopératoire, un syndrome biologique d'hypercoagulabilité avec :

— hyperfibrinémie relative ;
— augmentation significative de l'adhésivité plaquettaire ;
— test de Bertrand montrant une hypercoagulabilité potentielle nette ;
— thromboélastogramme montrant le classique tracé en « verre à cognac ».

Chez ces malades, le syndrome biologique d'hypercoagulabilité s'est encore accentué après la 24e heure. Devant ce tableau caractéristique d'un état préthrombotique, survenant chez des sujets prédisposés (tests perturbés dès la période préopératoire), nous avons institué une thérapeutique anticoagulante constituée par de l'héparine administrée par voie sous-cutanée (héparinate

de calcium), qui a été pursuivie pendant 10 à 15 jours, à une dose donnant une hypocoagulabilité réelle (temps du malade, au temps de Howell sur plasma citraté à 9 %, double de celui du témoin).

Dans ces conditions, nous n'avons observé aucune complication de type phlébitique ou thrombotique, ni de type hémorragique, dans le lot de malades étudiés.

L'éthique médicale nous a empêché de laisser sans traitement les malades présentant une coagulabilité accrue dans les 24 premières heures, dans l'attente de l'apparition ou non d'une thrombose. Dans ces conditions, et vu le nombre faible de cas étudiés, dont 1 sur 10 seulement a présenté un état susceptible d'entraîner une thrombose, nous ne pouvons pas affirmer que l'absence de thrombose ait été le résultat de la thérapeutique.

Nous rappelons que pour les mêmes raisons nous n'avons pas traité les malades présentant une hyperadhésivité par les drogues antiadhésives, comme l'aspirine, en raison du syndrome biologique d'accompagnement qui commandait un traitement héparinique.

Il est intéressant de noter à l'occasion de ce travail que, seuls, certains sujets, semblent prédisposés aux accidents du type thrombotique (athéroscléreux, maladies vasculaires...), ce sont ceux qui ont présenté un tableau biologique perturbé dès la période préopératoire.

Il semblerait que seuls ces malades, et ceux-là seulement, puissent être justifiables d'un traitement anticoagulant postopératoire ; certain auteurs, dont Baille et col. (19), Sharnoff et Deblasio (342), Kakkar (186), Raby (313), Ham et Slack (134), ont même préconisé, dans certains cas, une héparinothérapie pré et peropératoire.

Pour l'ensemble des autres malades, en pratique de chirurgie courante (c'est-à-dire peu traumatisante), effectuée sur des sujets qui présentent une bonne santé apparente, il semble que le traitement anticoagulant ne soit pas justifié ; on peut même se demander dans quelles mesures, en rompant un équilibre remarquablement établi, elle ne serait pas plus nocive que favorable.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié, chez des sujets ayant subi des interventions chirurgicales de pratique courante, le rôle de l'adhésivité plaquettaire dans l'hémostase de la période postopératoire.

Les résultats que nous avons obtenus avec nos techniques, dans le cadre de notre étude et du lot de malades considérés, semblent en accord, dans leur ensemble, avec ceux rapportés dans la littérature.

Nous avons remarqué dans les 24 premières heures suivant l'intervention :

- une diminution du nombre des plaquettes ;
- une diminution du fibrinogène ;
- une tendance accrue à la coagulation ;
- une augmentation des complexes solubles de monomères de fibrine.

Ces faits sont le témoignage — de l'hémostase réparatrice des dommages occasionnés par l'intervention — de l'hyperthrombinémie secondaire à la libération du facteur III tissulaire dans le torrent circulatoire, entraînée par l'acte opératoire.

Il semblerait, dans ces conditions, qu'il convienne mieux de parler d' « *hypercoagulation* » postopératoire immédiate, que d'hypercoagulabilité potentielle. En effet, l' « *hypercoagulation* » se manifeste dès l'intervention par la consommation des facteurs du système coagulolytique et se double d'une hypocoagulabilité paradoxale ; l'hypercoagulabilité potentielle ne se traduit pas pendant cette période.

Par ailleurs, on a noté chez certains malades, 1 sur 10, dans le cadre de notre étude, une hypercoagulabilité potentielle, dès la période préopératoire, qui n'a fait que s'aggraver dans les 24 heures qui ont suivi l'intervention. Ces malades ont tous été soumis à un traitement systématique par l'héparinate de calcium, et dans ces conditions nous n'avons observé aucun accident de type thrombotique ou phlébitique parmi les 50 malades que nous avons étudiés.

Les résultats obtenus étant en accord avec ceux d'un certain nombre d'auteurs, et notamment ceux de VINAZZER (376), amènent à repenser le problème de la thérapeutique postopératoire systématique, mais posent, par contre, celui d'une héparinothérapie préopératoire chez les sujets présentant, dès cette période, une hypercoagulabilité potentielle.

VU : Le Président du Jury,

L. DOUSTE-BLAZY.

VU et Permis d'imprimer
Toulouse le 5 juin 1972

Le Président du Conseil de l'Université Paul Sabatier,

L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdulla Y.H. — Platelet aggregation after inhibition of A.D.P. release, *J. Atheroscler. Res.*, 1968, *8*, 855-858.
2. Abildgaard U., Godal M.C., Fagerhol M.K., Korvald E. — Antithrombin III in patients with acute changes of the hemostatic mechanism. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.
3. Von Adam W., Heimpel H., Kratt E. — Die bestimmung der thrombozytenlebenszeit mit ^{51}Cr. II Untersuchungen über die Lebenszeit autologer thrombozyten bei patienten mit ausgepragter thrombozytopemie. *Blut.*, 1970, *21*, 9-19.
4. Aggeler P.M. — Report of the subcommittee on platelet-glass adhesion. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, *35*, 209.
5. Albugues M.J. — Contribution à l'étude des inhibiteurs sériques de la fibrinolyse. *Thèse Médecine*, Toulouse, 1968, 177 pages.
6. Aledort L.M., Troup S.B., Weed R.I. — Inhibition of sulfhydryl-dependent platelet functions by penetrating and non-penetrating analogues of parachloromercuribenzene. *Blood*, 1968, *31*, 471-479.
7. Allain J.P., Meyer, D., Sultan Y., Caen J. — Physiologie de l'hémostase. III Hémostase primaire. *Path. Biol.*, 1970, *18*, 679-686.
8. Al-Mondhiry H., Spaet T.H. — Inhibition of platelet adhesion to collagen by sulfhydryl inhibitors. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1970, *135*, 878-882.
9. Al-Mondhiry H., Marcus A.J., Spaet T.H. : On the mechanism of platelet function inhibition by acetylsalicylic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1970, *133*, 632-636.
10. Ardlie N.G. : ADP-induced platelet aggregation without a plasma cofactor. *Fed. Proc.*, 1968, *27*, 321.
11. Arnesen H. : Fibrinogen determinations in the presence of fibrinogen degradation products. *Proc. II nd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis.*, Oslo, 1971.
12. Ashford T.P., Freiman D.G. : Platelet aggregation at sites of minimal endothelial injury. *Amer. J. Pathol.*, 1968, *53*, 599-607.
13. Astrup T. : Role of blood coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of arteriosclerosis. In : Page I.H. « Connective tissue, thrombosis and atherosclerosis », New York, Academie Press, 1959, 223-240.
14. Atik M. : Platelet adhesiveness and thrombo-embolism. 5 th. Europ. Conf. Microcirculation, Gothenburg, 1968, Bibl. anat., *10*, 494-501.
15. Aznar J. : Modification of the phospholipids structure of platelets through the action of heparin. *R. esp. Fisiol.*, 1969, *25*, 87-92.
16. Aznar J. Alberola V. : Effect of a sulphonic polysaccharide (SP-54) on platelet aggregation in 104 normal and atherosclerotic individuals. *Coagulation*, 1970, *3*, 153-157.
17. Aznar J., Lasso M., Fernandez Pla A. : Inhibition of platelet aggregation by a sulphonic polysaccharide. *Nature*, 1967, *213*, 1 251-1 252.

18. Baenziger N.L., Brodie G.N., Majerus P.W. : A thrombinsensitive protein of human platelet membranes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1971, *68*, 240-243.

19. Baille Y., Courbier R., Montiès J.R., Goudard A., Blanc T., Henry E. : « La coagulabilité assistée » en chirurgie (A propos de 250 interventions sous héparine). *Arch. des Mal. du cœur*, 1968, *11*, 1 611-1 628.

20. Ball G., Fulwood M., Ireland D.M., Yates P. : Effect of some inhibitors of platelet aggregation on platelet nucleotides. *Biochem. J.*, 1969, *114*, 669-671.

21. Bankowski E., Niewiarowski S., Rogowski W. : Decrease of platelet aggregating activity of soluble human collagen fractions during ageing. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, *21*, 441-449.

22. Barber A.J., Jamieson G.A. : Isolation and characterization of plasma membranes from human blood platelets. *J. Biol. Chem.*, 1970, *245*, 6 357-6 365.

23. Barnhart M.I., Cress D.C., Henry R.Z., Riddle J.M. : Influence of fibrinogen split products on platelets. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1967, *17*, 78-98.

24. Barthel W., Markwardt F. : Untersuchungen über die dunch kollagen ausgelöste 5-HT-Freisetzung aus Blutplättchen. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1971, *25*, 47-52.

25. Begent N., Born G.V.R. : Growth rate in vivo of platelet thrombi, produced by iontophoresis of A.D.P., as a function of mean blood flow velocity. *Nature*, 1970, *227*, 926-930.

26. Beneke G. : Pathogenese von thrombose und embolie. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, Supplément *38*, 9-17.

27. Bennett P.N. : Role of erythrocytes in the acute platelet response to operation. *J. Clin. Pathol.* (London), 1968, *21*, 695-697.

28. Bennett P.N. : Observations on the measurement of platelet adhesiveness with the glass bead column technique. *Scand. J. Haemat.*, 1968, *5*, 428-431.

29. Bettex-Galland M., Lusher E.F. : Studies on the metabolism of human blood platelets in relation to clot retraction. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1960, *4*, 178-195.

30. Bicher H.I. : 2-Methyl-2-tert. butyl-ketolactone, an antiadhesive drug preventing platelet and red cell aggregation. *Pharmacol.*, 1970, *4*, 152-162.

31. Biggs R., Denson K.W.E., Riesenberg D., Mc Intyre c. : The coagulant activity of platelets. *Brit. J. Haemat.*, 1968, *15*, 283-296.

32. Bloom A.L., Evans E.P. : Relation ship of platelet retention in glass bead columns to the rate of aggregation with adenosine diphosphate and thrombin. *J. clin. Path.*, 1969, *22*, 560-562.

33. Bloom A.L., Evans E.P. : Plasma-fibrinogen and aggregation of platelets by adenosine diphosphate. *Lancet*, 1969, 349-350.

34. Boneu B. : Diagnostic et traitement de l'hypercoagulabilité postopératoire. *Commun. III^e Confront. Choay*, Bendor, 1971.

35. Boneu-Valmalette A. : Plaquette et thrombogenèse. Renseignements fournis par le test d'agrégation plaquettaire à l'adrénaline. *Thèse Médecine*, Toulouse, 1970, 172 pages.

36. Born G.V.R., Cross M.J. : Effects of inorganic ions and of plasma proteins on the aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate. *J. Physiol.* (London), 1964, *170*, 397-414.

37. Born G.V.R., Wright H.P. : Platelet adhesiveness in experimental scurvy. *Lancet*, 1967, *1*, 477-478.

38. Boulard C.L., Fabre J., Biermé R., Pris J., Goldberger E., Delsol G. : Anémie hémolytique micro-angiopathique et coagulation intravasculaire disséminée au cours des cancers métastatiques. *La Presse Médicale*, 1971, *79*, 1 347-1 349.

39. Bounameaux Y. : Dosage des facteurs de coagulation contenus dans l'atmosphère plasmatique des plaquettes humaines. *Rev. Franç. Etudes Clin. Biol.*, 1957, *2*, 52-63.

40. Bowie E.J.W., Owen C.A. : Thrombopathy. *Seminars Hematol.*, 1968, *5*, 73-82.

41. Bowie E.J.W., Owen C.A., Thompson J.R., Didisheim P. : Platelet adhesiveness in von Willebrand's disease. *Am. J. Clin. Path.*, 1969, *52*, 69-77.

42. Breen F.A., Tullis J.L. : Ethanol gelation : a rapid screening test for intravascular coagulation. *An. Int. Med.*, 1968, *69*, 1 197-1 206.

43. Brinkhous K.M., Read M.S., Rodman N.F., Mason R.G. : Need of fibrinogen for thrombin-induced aggregation of porcine platelets. *J. Lab. Clin. Med.*, 1969, *73*, 1 000-1 010.

44. Brodsky I., Meyer A.N., Kahn S.B., Ross E.M. : Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Amer. J. Clin. Path.*, 1968, *50*, 211-220.

45. Brodsky I., Siegel N.H., Kahn S.B., Ross E.M., Petkov G. : Simultaneous fibrinogen and platelet survival with ^{75}Se-Selenomethionine in Man. Studies in diseases with normal coagulation and in hepatocellular disease with abnormal coagulation. *Brit. J. Haemat.*, 1970, *18*, 341-355.

46. Broersma R.J., Bullemer G.D., Mammen E.F. : Acidosis induced disseminated intravascular microthrombosis and its dissolution by streptokinase. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *24*, 55-67.

47. Burger T., Rihmer E. : Platelet life-span and sites of platelet destruction in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta. Med. Acad. Sci. Hung.*, 1970, *27*, 119-127.

48. Bydgeman J., Eliason R., Johnson S.R. : Relationship between postopérative changes in adenosine diphosphate induced platelet adhesiveness and venous thrombosis. *Lancet*, 1966, *1*, 1 301-1 302.

49. Bydgeman S., Wells R. : Studies of platelet adhesiveness, blood viscosity and the microcirculation in patients with thrombotic disease. *J. Atheroscler. Res.*, 1969, *10*, 33-39.

50. Caen J. : Plaquettes sanguines et fibrinolyse. *Path. Biol.*, 1961, *9*, 1 501-1 504.

51. Caen J. : Rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose. *J. Méd. de Caen*, 1968, *1*, 35-47.

52. Caen J. : Platelet aggregation. Paris, Masson, 1971, 228 pages.

53. Caen J., Larrieu M.J., Samana M. : L'hémostase (méthodes d'exploration et diagnostic pratique). Paris, Expansion Scientifique, 1968, 316 pages.

54. Caen J.P., Legrand Y. : L'analyse des fonctions plaquettaires. Adhésion et agrégation des plaquettes au collagène purifié. *Rev. Franç. Etudes clin. et biol.*, 1968, *13*, 1 028-1 030.

55. Castaldi P.A., Caen J. : Platelet fibrinogen. *J. Clin. Pathol.* (London), 1965, *18*, 579-585.

56. Castaldi P.A., Larrieu M.J., Caen J. : Availability of platelet factor 3 and activations of factor XII in thrombasthenia. *Nature* (London), 1965, 207, 422-424.

57. Cattan A., Hayat M., Nerrière A. : Test de génération de thrombine modifié. Etude chez le sujet normal. Intérêt clinique. *Rev. Franç. Etudes clin. et biol.*, 1968, *13*, 509-512.

58. Chakrabarti R., Fearnley G.R., Evans J.F. : Effects of clofibrate on fibrinolysis, platelet stickiness, plasma-fibrinogen, and serum-cholesterol. *The Lancet*, 1968, *2*, 1 007-1 009.

59. Chakravarti R.N., Pal G. : Effect of lipaemia and acute haemodynamic disturbances on thrombus formation in Rhesus monkeys. *Indian J. Med. Res.*, 1970, *58*, 223-227.

60. Chandler A.B. : In vitro thrombolic coagulation of the blood. A method for producing a thrombus. *Lab. Invest.*, 1958, *7*, 110-114.

61. Chap. H., Lloveras J., Douste-Blazy L. : Action agrégeante de la phospholipase C de Clostridium welchii sur les plaquettes humaines. *C.R. Acad. Sciences*, 1971, *273*, 1 452-1 455.

62. Von Clauss A. : Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta haemat.*, 1957, *17*, 237-246.

63. Cohen P., Derksen A. : Comparison of phospho-lipid and fatty acid composition of human erythrocytes and platelets. *Brit. J. Haemat.*, 1969, *17*, 359-371.

64. Conard J., Samana M., Bilski-Pasquier G., Bousser J. : Le test de gélification du plasma par l'alcool dans le diagnostic de coagulations intravasculaires disséminées. *La Presse Médicale*, 1971, *79*, 1 123-1 124.

65. Cooper I.A., Firkin B.G. : Amino acid transport into human platelets and subsequent incorporation into protein. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *23*, 140-147.

66. Correl J.W. : Central neural structures and pathways important for control of blood clotting : evidence for release of anti-heparin factor. 5th. Europ. Conf. Microcirculation, Gothenburg 1968, Bibl. anat., *10*, 433-441.

67. Cotton R.C., Craven J.L. : Postoperative changes in fibrinogen and its fractions. *Surg. Gyn. Obste.*, 1970, *131*, 1 073-1 076.

68. Courbier R., Baille Y. : La chirurgie artérielle sous héparinisation continue peropératoire. *Mém. Acad. Chir.*, 1967, *93*, 697-702.

69. Courbier R., Baille Y., Goudard A., Boutros H., Henry E. : The role of the arterial wall in the mechanism of thrombosis and lysis. *J. Cardiovas. Surg.*, 1969, *27*, 355-361.

70. Cronberg S. : Effect of fibrinolysis on addhesion and aggregation of human platelets. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1968, *19*, 474-482.

71. Cullen C., Swank R. : Intravascular aggregation and adhesiveness of the blood elements associated with alimentary lipemia and injections of large molecular substances. Effect on bloodbrain barrier. *Circulation*, 1954, *9*, 335-346.

72. Danta G. : Second phase platelet aggregation induced by adenosine diphosphate in patients with cerebral vascular disease and in control subjects. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *23*, 159-169.

73. Daver J., Albugues M.-J., du Pasquier J.P., Ricœur M. : Dosage des inhibiteurs sériques de la fibrinolyse par la méthode des « Standard clots ». *Path. Biol.*, 1970, *18*, 687-694.

74. Daver J., Daver M., Edmond E., Fabre P., Fabre A. : A propos d'une méthode simple de dosage du fibrinogène en pratique courante : le F.P.T.-Test. *Coagulation*, 1971, *3*, 381-384.

75. Daver J., Daver M., Ricœur M. : Dosage du fibrinogène par le « fibrin-polymerisation-time » test. *Path. Biol.*, 1969, *17*, 535-539.

76. Davey M.G., Luscher E.F. : Action of some coagulant snake venoms upon blood platelets. *Nature* (London), 1965, *207*, 730-732.

77. Davey M.G., Luscher E.F. : Action of thrombin and other coagulant and proteolytic enzymes on blood platelets. *Nature* (London), 1967, *216*, 857-858.

78. Davey M.G., Luscher E.F. : Release reactions of human platelets induced by thrombin and other agents. *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, *165*, 490-506.

79. Davey M.G., Luscher E.F. : Biochemical aspects of platelet function and hemostasis. *Seminars Hematol.*, 1968, *5*, 5-17.

80. Davies R.E. : A molecular theory of muscle contraction : calcium-dependent contractions with hydrogen bond formation plus ATP-dependent extensions of part of the myosin-action cross-bridges. *Nature* (London), 1963, *199*, 1 068-1 074.

81. Davis R.B., Holtz G.C. : Alterations of platelet aggregation in the chandler tube. II Electron Microscopic observations. *Amer. J. Clin. Path.*, 1970, *54*, 683-691.

82. Davis R.B., Holtz G.C., Anderson B. : Alterations of platelet aggregation in the chandler tube : I Turbidimetric studies. *Amer. J. Clin. Path.*, 1970, *54*, 673-682.

83. Day H.J., Holmsen H., Hovig T. : Subcellular particles of human platelets. *Scand. J. Haemeat.*, 1969, Suppl. 7, 1-35.

84. Des Prez R.M., Bryant R.E., Katz J.A., Brittingham T.E. : Platelet aggregation by magnesium ion. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 1967, *17*, 516-531.

85. Deykin D. : Thrombogenesis. *New Engl. J. Med.*, 1967, *276*, 622-628.

86. Dhall D.P., Matheson N.A. : In vitro clumping of human platelets by dextran. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1968, *19*, 70-76.

87. Dhall D.P., Matheson N.A. : Platelet aggregate filtration pressure. — A method of measuring platelet aggregation in whole blood. *Cardiovasc. Res.*, 1969, *3*, 155-160.

88. Didisheim P., Bowie E.J.W., Owen C.A. : Inhibition of arterial thrombosis and platelet adhesiveness in the rat by intravenous 2, 4, 6 — trimor-pholinopyrimido — (5, 4-d) — pyrimidine (RA 433). *Mayo clin. Proc.*, 1970, *45*, 51-59.

89. Donner L., Houskova J. : The influence of streptokinase upon some functions of blood platelets. *Sborn. lik.*, 1970, *72*, 57-62.

90. Douglas W.W. : Stimulus secretion coupling : the concept and clires from chromaffin and other cells. *Brit. J. Pharmacol.*, 1968, *34*, 451-474.

91. Dufault C., Trudel J., Vallée C., Beauregard H.F., Bernier J. : Hémostase et Thrombose. *Union Méd. Canada*, 1969, *98*, 1 111-1 118.

92. Eastham R.D. : The irrelevance of adhesive platelet estimations after thrombosis. *J. clin. Path.*, 1970, *23*, 407-410.

93. Eika C., Abildgaard U. : Inhibition of thrombin induced aggregation of human platelets by antithrombin III. *Scand. J. Haemat.*, 1970, *7*, 460-464.

94. Eliasson R., Bygdeman S. : Effect of dipyridamole and two pyrimidopyrimidine derivatives on the kinetics of human platelet aggregation and on platelet adhesiveness. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1969, *24*, 145-151.

95. Engelberg H., Engelberg L.P. : The flowing clotting time (Thrombus formation time) a sensitive test of hyper coagulability. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, *21*, 516-523.

96. Esnouf M.P., Tunnah G.W. : The isolation and properties of the thrombin-like activity from. Anistradon rhodostoma venom. *Brit. J. Haematol.*, 1967, *13*, 581-590.

97. Evans G., Irvine W.T. : Long-term arterial-graft patency in relation to platelet adhesiveness, biochemical factors and anticoagulant therapy. *Lancet*, 1966, *2*, 353-355.

98. Evans G., Mustard J.F. : Platelet surface reaction and thrombosis. *Surgery*, 1968, *64*, 273-280.

99. Evensen S.A., Jeremic M. : De platelets enhance thromboplastin induced intravascular clotting ? *Scand. J. Haemat.*, 1970, *7*, 413-419.

100. Fabre P. : Contribution à l'étude de la formation et de la lyse du caillot de fibrine. *Thèse Médecine*, Toulouse, 1970, 192 pages.

101. Farbiszewski R., Kurowska T. : Platelet adhesiveness, aggregation and fibrinolysis after the oral administration of the contraceptive « Lyndiol ». *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *24*, 304-307.

102. Farbiszewski R., Lipinski B., Lebenstein W. : Plasma antiheparin activity, soluble fibrin monomer complexes and fibrinolysis in plasma of patients after surgery. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, *22*, 408-410.

103. Farbiszewski R., Skrzydlewski Z., Worowski K. : The effect of lipoprotein fractions on adhesiveness and aggregation of blood platelets. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, *21*, 89-92.

104. Farbiszewski R., Worowski K. : Enhancement of platelet aggregation and adhesiveness by β-lipo-proteins. *J. Atheroscler. Res.*, 1968, *8*, 988-990.

105. Farbiszewski R., Worowski K. : The effect of modified β-lipo-proteins on adhesiveness and on aggregation of blood platelets. *J. Atheroscler. Res.*, 1969, *9*, 339-342.

106. Fearnley G.R., Chakrabarti R., Evans J.F. : Effect of ethyloestrenol combined with phenformin or with metformin on platelet stickiness and serum-cholesterol in patients with occlusive vascular disease. *The Lancet*, 1968, *2*, 1 004-1 007.

107. Fedder G., Vreeken J. : On the early detection of intravascular coagulation. *Proc. IInd Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.

108. Ferguson J.C., Mac Kay N., Mc Nicol G.P. : Effect of feeding fat on fibrinolysis, Stypven time, and platelet aggregation in Africans, Asians, and Europeans. *J. Clin. Path.*, 1970, *23*, 580-585.

109. Fisher L.M., Colick J.A., Smith R.F.: The use of the ethanol gelation test as an aid to diagnosis of intravascular coagulation. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis,* Oslo, 1971.

110. Fitzgerald D.E., Butterfield W.J.H.: A case of increased platelet anti-heparin factor in a patient with Raynaud's phenomena and gangrene, treated by aspirin. *Angiology,* 1969, *20,* 317-324.

111. French J.E., Poole J.C.F.: Electron microscopy of the platelets in artificial thrombi. *Proc. Roy. Soc. Ser. B. Biol. Sci.,* 1963, *157,* 170-176.

112. Gaarder A., Laland S.: Hypothesis for the aggregation of platelets by nucleotides. *Nature* (London), 1964, *202,* 909-910.

113. Ganguly P.: The relation betwen serum and platelet albumins. *Clin. Chim. Acta,* 1969, *23,* 514-516.

114. Ganguly P.: Studies on human platelet proteins. II Effect of thrombin. *Blood.,* 1969, *33,* 590-597.

115. Ganguly P.: Studies on platelet proteins. IV Some physical and chemical properties of thrombosthenin. *Blood.,* 1969, *34,* 511-520

116. Ganguly P., King M.J.S.: Properties of platelets fibrinogen. *Proc. XIIIth Intern. Congr. Hematol.,* Munich, 1970.

117. Ganguly P., Moore R.: Studies on human platelet proteins. *Clin. Chim. Acta,* 1967, *17,* 153-161.

118. Garvin J.E.: Factors affecting the adhesiveness of human leucocytes and platelets in vitro. *J. Exp. Med.,* 1961, *114,* 51-73.

119. Gast L.F.: Influence of aspirin on haemostatic parameters. *Ann. Rheum. Dis.,* 1964, *23,* 500-504.

120. Giudici G., Turazza G.: Activités lysosomiques des plaquettes du sang humain. *Hémostase,* 1964, *4,* 91-94.

121. Godal H.C., Abildgaard U., Kierulf P.: The éthanol test — an indicator of fibrinemia. *Coagulation,* 1971, *3,* 343-345.

122. Godal H.C., Jēremic M., Kierulf P., Slaastad R.: Thrombotest as diagnostic aid in diffuse intravascular coagulation (DIC). *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis,* Oslo, 1971.

123. Graeff H., Wreschniok K., Von Hugo R.: Identification of fibrin and/or fibrinogen degradation products in plasma samples by PAA gel electrophoresis and intra gel immunoprecipitation. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostatis,* Oslo, 1971.

124. Grette K.: Studies on the mechanism of thrombin catalyzed hemostatic reactions in blood platelets. *Acta Physiol. Scand.,* 56 (supplt. 195): 5-93, 1962.

125. Gröttum K.A.: Influence of aggregating agents on electrophoretic mobility of blood platelets from healthy individuals and from patients with cardiovascular diseases. *Lancet,* 1968, *1,* 1 406-1 408.

126. Gröttum K.A.: Platelet surface charge and aggregation. Effects of polyelectrolytes. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1969, *21,* 450-462.

127. Grover F.L., Heron M.W., Newman M.M., Paton B.C.: Effect of a monionic surface-active agent on blood viscosity and platelet adhesiveness. *Circulation,* 1969, supplt. *1, 39-40,* 249-252,

128. Gurewich V., Niewiarowski S., Hutchinson E., Gajewski J.: Laboratory diagnosis of thromboembolic disease: Serial dilution protamine sulfate and staphylococcal clumping tests. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis,* Oslo, 1971.

129. Haanen C., Geerdink P.: Normalization of disturbed platelet — aggregation by lithium — carbonate. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis,* Oslo, 1971.

130. Hagemann G., Jacobi E., Poliwoda H.: Physical interactions between foreign surfaces and platelets. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis,* Oslo, 1971.

131. Ham J.M.: Reduction of platelet adhesiveness in vitro by post-heparin plasma. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.,* 1969, *47,* 755-757.

132. Ham J.M., Rose R.: Platelet adhesiveness and lipoproteine lipase activity in controls and in subjects taking oral contraceptives. *Am. J. Obst. and Gynec.,* 1969, *105,* 628-631.

133. Ham J.M., Slack W.W.: Platelet adhesiveness after operation. *Brit. J. Surg.,* 1967, *54,* 385-389.

134. Ham J.M., Slack W.W.: The effect of small doses of heparin on platelet adhesiveness and lipoprotein-lipase activity before and after operation. *Brit. J. Surg.,* 1968, *55,* 227-230.

135. Hampton J.R., Bolton C.H.: Effect of phospholipids on platelet electrophoretic mobility. *J. Atheroscler. Res.,* 1969, *9,* 131-139.

136. Hampton J.R., Mitchell J.R.A.: Effect of aggregating agents on the electrophoretic mobility of human platelets. *Brit. Med. J.,* 1966, *1,* 1 074-1 077.

137. Hardisty R.M., Hutton R.A.: Platelet aggregation and the availability of platelet factor 3. *Brit. J. Haematol.,* 1966, *12,* 764-776.

138. Harker L.A., Finch C.A.: Thrombokinetics in Man. *J. Clin. Invest.,* 1969, *48,* 963-974.

139. Harrada K., Zucker M.B.: Simultaneous developement of platelet factor 4 activity and release of ^{14}-C-Serotonin. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1971, *25,* 41-46.

140. Hartmann R.C.: Platelet adhesiveness: the retention of platelets on glass surfaces. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1967, supplt. *26,* 281-302.

141. Hartmann R.C.: Test of platelet adhesiveness and their clinical significance. *Seminars Hematol.,* 1968, *5,* 60-72.

142. Haslam R.J.: Role of adenosine diphosphate in the aggregation of human blood platelets by thrombin and by fatty acids. *Nature* (London), 1964, *202,* 765-768.

143. Hawiger J., Hawiger A., Koenig M.G.: Staphylococcal clumping and fibrinogen and fibrin degradation products in inflammatory exsudate. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.,* 1971, *136,* 132-136.

144. Hawkey C.: Inhibitor of platelet aggregation present in saliva of the vampire bat Desmodus rotundus. *Brit. J. Haematol.,* 1967, *13,* 1 014-1 020.

145. Hecht E.R.: Lipids in blood clotting. Springfield, Thomas, 1965, 328 pages.

146. Hedner U., Nilsson I.M.: Comparison between six methods for determination of fibrinogen degradation products and fibrin complexes. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc., Thrombos. Haemostasis,* Oslo, 1971.

147. Heinrich D., Roka L. : Methode zur bestimmung der thrombocyten-aggregation. *Klin. Wschr.*, 1969, *48*, 235-236.

148. Hellem A.J. : Platelet adhesiveness. *Ser. Haematol.*, 1968, *1*, 99-145.

149. Hemker H.C., Kahn M.J.P., Devilée P.P. : The adsorption of coagulation factors onto phospholipids. Its role in the reaction mechanism of blood coagulation. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *24*, 214-223.

150. Hirsh J., Buchanan M., Glynn M.F., Mustard J.F. : Effect of activation of the fibrinolytic mechanism on experimental platelet rich thrombi in rabbits. *J. Lab. clin. Med.*, 1968, *72*, 245-255.

151. Hirsh J., Fletcher A.P., Sherry S. : Effect of fibrin and fibrinogen proteolysis products on clot physical properties. *Amer. J. Physiol.*, 1965, *209*, 415-424.

152. Hirsh J., Glynn M.F., Mustard J.F. : The effect of platelet age on platelet adherence to collagen. *J. Clin. Invest.*, 1968, *47*, 466-473.

153. Hoak J.C., Fry G.L. : Free fatty acids and platelet adhesiveness. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis*, Oslo, 1971.

154. Hoak J.C., Warner E.D., Connor W.E. : Platelets, fatty acids and thrombosis. *Circulation Res.*, 1967, *20*, 11-17.

155. Holemans R., Gross R. : Influence of blood platelets on fibrinolysis. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1961, *6*, 196-214.

156. Holmsen H. : Platelet adenine nucleotide metabolism and platelet malfunction. In : Caen J. « Platelet aggregation », Paris, Masson, 1971, 109-123.

157. Holmsen J., Day H.J. : Thrombin induced platelet release reaction and platelet lysosomes. *Nature* (London), 1968, *219*, 760-761.

158. Holmsen H., Day H.J., Stormorken H. : The blood platelet release reaction. *Scand. J. Haemat.*, 1969, Supplt. *8*, 1-26.

159. Holzknecht F., Spöttl F., Constantini R., Knapp E., Herbst M., Braunsteiner H. : Platelet adhesion before and after venous occlusion. A comparaison between normal subjects, patients with primary « carbohydrate induced » hypertriglyceridemia and patients with arteriosclerotic vascular disease. *Atheroscler.*, 1970, *11*, 105-117.

160. Horlick L. : Platelet adhesiveness in normal persons and subjects with atherosclerosis. Effect of high fat meals and anticoagulants on the adhesive index. *Amer. J. Cardiol.*, 1961, *8*, 459-470.

161. Horlington M., Watson P.A. : Inhibition of 3'5'-cyclic AMP phosphodiesterase by some platelet aggregation inhibitors. *Biochemical Pharmacol.*, 1970, *19*, 955-956.

162. Hornstra G. : A method for the determination of thrombocyte aggregation in circulating rat blood. *Experientia*, 1969, *26*, 111-112.

163. Horowitz H.I., Fujimoto M.M. : Association of factors XI and XII with blood platelets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, *119*, 487-492.

164. Hovig T. : The effect of calcium and magnesium on rabbit blood platelet aggregation in vitro. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1964, *12*, 179-200.

165. Hovig T. : The ultrastructure of blood platelets in normal and abnormal states. *Ser. Haematol. I.*, 1968, *2*, 3-64.

166. Hovig T. : Blood platelet surface and shape. A scanning election microscopic study. *Scand. J. Haemat.*, 1970, *7*, 420-427.

167. Hovig T. : Interaction platelets vessel wall. In : Caen J., « Platelet aggregation ». Paris, Masson, 1971, 53-63.

168. Hovmand L.L., Brons K., Gormsen J. : Platelet phospholipids and Stypven clotting time. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, *21*, 463-471.

168. Hugues J. : Plaquettes sanguines et structure du vaisseau. *Nouv. Rev. Fran. Hémat.*, 1969, *9*, 529-549.

170. Iatridis P.G., Iatridis S.G., Ferguson J.H. ; Aspirin inhibition of in vivo effects of intestinal alkaline phosphatase on platelets. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1971, *25*, 98-104.

171. Ingram M., Coopersmith A. : Reticulated platelets following acute blood loss. *Brit. J. Haemat.*, 1969, *17*, 225-229.

172. Jacobi E., Barthels M. : Different antiadhesive therapy of various diseases combined with high platelet adhesiveness. *Proc. IInd. Cong. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.

173. Jacobsson B. : Effect of pretreatment with dextran 70 on platelet adhesiveness and thrombo-embolic complications following percutaneous arterial catheterisation. *Acta Radiol.*, 1969, *8*, 289-295.

174. Jacobsson B. : Platelet adhesion and aggregation following contact between blood and vascular catheters in vitro. *Scand. J. Haemat.*, 1969, *6*, 216-220.

175. Jamieson G.A., Urban C., Barber A.J. : An enzymatic basis for platelet : collagen adhesion. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.

176. Jerushalmy Z., Zucker M.B. : Some effects of fibrinogen degradation products (FDP) on blood platelets. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1966, *15*, 413-419.

177. Jevons S., Barton P.G. : Biochemistry of blood platelets. Interaction of activated factor X with platelets. *Biochem.*, 1971, *10*, 428-434.

178. Von Jipp P., Jacobsen F. : Thrombozytenadhasivitat und serumcholesterinspiegel bei arteriosklerotischen versch ussen der extremitätenarterien. *Zeitschrift für Kreislaufforschung*, 1967, *56*, 1 150-1 156.

179. Jobin F. : Plaquettes sanguines et affections cardiovasculaires. *L'Union Méd. du Canada*, 1970, *99*, 1 055-1 061.

180. Jobin F., Lapointe F., Gagnon F. : Platelet reactions and immune processes. VI The effect of immunoglobulins and other plasma proteins on platelet surface interactions. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1971, *25*, 86-97.

181. Jobin F., Sirois M. : Réactions plaquettaires et processus immunitaires. V. Inhibition par des substrats et inhibiteurs de la chymotrypsine de la libération d'A.D.P. par les plaquettes. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1971, *25*, 81-85.

182. Jobin F., Tremblay F., Morissette M. : Platelet reactions and immune processes. III. The inhibition of platelet aggregation by chymotypsin, substrates and inhibitors. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *23*, 110-119.

183. Johnson S.A., Schneider C.L. : The existance of antifibrinolysin activity in platelets. *Science*, 1953, *117*, 229-230.

184. Johnson S.A., Seegers W.H. : Physiology of hemostasis and Thrombosis. Springfield, Thomas, 1967, 338 pages.

185. Josso F. : Physiologie de la coagulation du sang. *Path. Biol.*, 1970, *18*, 1 107-1 117.

186. Kakkar V.V. : Premiers résultats d'une méthode nouvelle de prévention des thromboses veineuses postopératoires par la calciparine. *Commun. III^e Confront., Choay*, Bendor, 1971.

187. Karpatkin S., Braun J., Charmatz A. : Requirement of divalent cation for human platelet phosphorylase activity. *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, *220*, 22-29.

188. Kerby G.P., Taylor S.M. : Effect of palmitate on human platelet glycolysis and aggregation. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1970, *135*, 355-359.

189. Kinlough R.L., Packham M.A., Mustard J.F. : Glucose and platelet aggregation. *Fed. Proc.*, 1969, *28*, 509.

190. Kloeze J., Houtsmuller U.M.T., Vles R.O. : Influence of dietary fat mixtures on platelet adhesiveness, atherosclerosis and plasma cholesterol content in rabbits. *J. Atheroscler. Res.*, 1969, *9*, 319-334.

191. Von Kommerell B., Barth P. : Beziehungen zwischen plättchenfaktor 3 and adenosindiphosphat und dem kontaktaktivierungsprodukt des gerinnungssystems. *Blut*, 1970, *20*, 31-36.

192. Kopéc M., Budzynski A., Stachurska J., Wegrzynowicz Z. Kowalski E. : Studies on the mechanism of interference by fibrinogen degradation products (FDP) with the platelet function. Role of fibrinogen in the platelet atmosphere. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1966, *15*, 476-490.

193. Kopéc M., Latallo Z.S., Stahl M., Wegrzynowicz Z. : The effect of proteolytic enzymes on fibrin stabelizing factor. *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, *181*, 437-445.

194. Kopéc M., Wegrzynowicz Z. Budzynski A.Z., Latallo Z.S., Lipinski B., Kowalski E. : Interaction of fibrinogen degradation products (FDP) with platelets in platelets in hemostasis. *Exp. Biol. Med.*, 1968, *3*, 73-79.

195. Korsan-Bengtsen K. : Risk factors in the pathogenesis of thrombosis. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.

196. Kowalski E. : Fibrinogen derivatives and their biologic activities. *Seminars Hematol.*, 1968, *5*, 45-59.

197. Kowalski E., Budzynski A.Z., Kopéc M., Latallo Z.S., Lipinski B., Wegrzynowicz Z. : Studies on the molecular pathology and pathogenesis of bleeding in severe fibrinolytic states in dogs. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1964, *12*, 69-86.

198. Kowalski E., Kopéc M., Wegrzynowicz Z. : Influence of fibrinogen degradation products (FDP) on platelet aggregation, adhesiveness and viscous metamorphosis. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1964, *10*, 406-423.

199. Kropatkin M.L., Izak G. : Studies on the hypercoagulable state. The regulation of fibrinogen production in experimental hyper- and hypofibrinogenemia. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1968, *19*, 547-555.

200. Kummer H., Batz K., Bucher U. : Untersuchungen an jungen und alten thrombozyten. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1970, *100*, 328-330.

201. Kuramoto A., Steiner M., Baldini M.G. : Metabolic basis of platelet phagocytosis. *Biochim. Biophys. Acta,* 1970, *201,* 471-478.

202. Laborit M., Ornellas M.R. : Hyperlactacidemia as a factor of thrombocyte adhesiveness. *Experientia,* 1969, *25,* 1 035-1 036.

203. Larcan A. : Le risque thrombo-embolique postopératoire. *Confrontations,* 1969, *4,* 13-19.

204. Larcan A., Stoltz J.F., Alexandre P. : Effets antagonistes de l'héparine et du sulfate de protamine sur la mobilité électrophorétique des plaquettes. *Path. Biol.,* 1969, *17,* 729-732.

205. Larcan A., Stoltz J.F., Stoltz M. : Importance de la charge des plaquettes dans le maintien de la stabilité sanguine. *C.R. Acad. Sc. Paris,* 1971, *272,* 163-166.

206. Larrieu M.J. : Plaquettes et fibrinolyse. Identité entre le proactivateur plaquettaire et plasmatique. *Nouv. Rev. Fran. Hémat.,* 1965, *5,* 261-274.

207. Larrieu M.J., Inceman S., Marder V. : Action des produits de dégradation du fibrinogène sur les fonctions plaquettaires. *Nouv. Rev. Fran. Hématol.,* 1967, *7,* 691-704.

208. Larrieu M.J., Marder V.J., Inceman S. : Effects of fibrinogen degradation products on platelets and coagulation. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1966, *20,* 215-226.

209. Lazzarini-Robertson A. : Effects of heparin on the uptake of lipids by isolated human and animal arterial endothelial type cells. *Angiology,* 1961, *12,* 525-534.

210. Legrand Y. : Plaquettes et structures du vaisseau. *La Presse Médicale,* 1970, *78,* 721-723.

211. Lewis N., Majerus P.W. : Lipid metabolism in human platelets. II. De novo phospholipid synthesis. *J. clin. Invest.,* 1969, *48,* 2 114-2 123.

212. Lipinski B., Wegrzynowski Z. Budzynski A.Z., Kopéc M., Latallo Z.S., Kowalski E. : Soluble unclottable complexes formed in the presence of fibrinogen degradation products (F.D.P.) during the fibrinogen-fibrin conversion and their potentiel significance in pathology. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1967, *17,* 65-77.

213. Lipinski B., Worowski K. : Detection of soluble fibrin monomer complexes in blood by means of protamine sulphate test. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1968, *20,* 44-49.

214. Lipinski B., Worowski K., Jeljaszewicz J., Niewiarowski S., Rejniak L. : Participation of soluble fibrin monomer complexes and platelet factor 4 in the generalized Shwartzman reaction. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1968, *20,* 285-295.

215. Loder P.B., Hirsh J., de Gruchy G.C. : The effect of collagen on platelet glycolysis and nucleotide metabolism. *Brit. J. Haematol.,* 1968, *14,* 563-573.

216. Loeper J., Rouffy J., Loeper J., Caen J., Sultan Y., Larrieu M.J. : Etudes des fonctions plaquettaires (agrégabilité, adhésivité) chez le sujet hyperlipidémique athéroscléreux. *Arch. Mal. du Cœur,* 1969, Supplt. 2, 45-53.

217. Lopaciuk S. : Factor XIII : a thrombine-labile protein of bovine platelets. *Proc. XIII th. Intern. Congr. Hematol.,* Munich, 1970.

218. Lucy J.A. : Structure and function of biological membranes. *Proc. IInd. Cong. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis,* Oslo, 1971.

219. Luscher E.F. : Current concepts of hemostasis. Progress report on platelet aggregation. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, Supplt. *35*, 149-157.

220. Lycette R.M., Danforth W.F., Koppel J.L., Olwin J.H. : A new method for determining the size distribution of platelet aggregates. *Amer. J. Clin. Path.*, 1969, *51*, 445-450.

221. Lyman D.J., Brash J.L., Chaikin S.W., Klein K.G., Carini M. : The effect of chemical structure and surface prosperties of synthetic polymers on the coagulation of blood. II Protein and platelet interaction with polymer surfaces. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Org.*, 1968, *14*, 250-255.

222. Lyman D.J., Klein K.G., Brash J.L., Fritzinger B.K. : The interaction of platelets with polymer surfaces. I Uncharged hydrophobic polymer surfaces. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *23*, 120-128.

223. Lyman D.J., Muir W.M., Lee I.J. : The effect of chemical structure and surface properties of polymers on the coagulation of blood. I Surface Free Energy Effects. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.*, 1965, *11*, 301-306.

224. Mac Donagh J., Wagner R.H. : Studies on plasma and platelet factor XIII. *Proc. XIII th. Intern. Congr. Hematol.*, Munich, 1970.

225. Mac Kee P.A., Rogers L.A., Marler E., Hill R.L. : The subunit polypeptides of human fibrinogen. *Archives biochemistry biophysics*, 1966, *116*, 271-279.

226. Mac Kenzie R.D., Henderson J.G., Steinbach J.M. : The evaluation of a method for adenosine diphosphate induced platelet aggregation in the guinea-pig. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1971, *25*, 30-40.

227. Mahadevan V., Singh H., Lundberg W.O. : Effects of saturated and unsaturated fatty acids on blood platelet aggregation in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966, *121*, 82-85.

228. Majerus P.W., Smith M.B., Clamon G.H. : Lipid betabolism in human platelets. I Evidence for a complete fatty acid synthesizing system. *J. Clin. Invest.*, 1969, *48*, 156-164.

229. Mandel E.E. : Acquired factor XIII deficiency in plasma and platelets. *Proc. XIII th. Intern. Congr. Hematol.*, Munich, 1970.

230. Marcus A. : The role of lipids in blood coagulation. *Advan. Lipid. Res.*, 1966, *4*, 1-37.

231. Marcus A. : Medical Progress. Platelet Function. *New Eng. J. Med.*, 1969, *280*, 1 213-1 220, 1 278-1 284, 1 330-1 335.

232. Marcus A.J., Ullman H.L., Safier L.B. : Lipid composition of subscellular particles of human blood platelets. *J. Lipid. Res.*, 1969, *10*, 108-114.

233. Markwardt F. : Influence of drugs and enzymes on platelet 5-hydroxytyptamine. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, 1968, *46*, 407-415.

234. Marquis N.R., Becker J.A., Vigdahl R.L. : Platelet aggregation. III An epinephrine induced decrease in cyclic AMP synthesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1970, *39*, 783-789.

235. Martin M. : Formation of thrombus and thrombolysis in animal experiments. *Angiologica*, 1968, *5*, 80-94.

236. Mason R.G., Gilkey J.M. : A simple test for quantitation of platelet adhesion to glass. Studies in bleeder and non bleeder subjects. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1971, *25*, 21-29.

237. Massini P. : Specific activity of ^{14}C-labelled serotonin released from human blood platelets. *Experientia,* 1970, *26,* 87-88.

238. Mathues J.K., Wolff C.E., Cevallos W.H., Holmes W.L. : Platelet adhesiveness and thrombosis in rabbits on an atherogenic. *Dict. Med. Exp.,* 1968, *18,* 121-128.

239. Mayne E.E., Bridges J.M., Weaver J.A. : The effect of dipyridamole on increased levels of platelet adhesiveness. *J. Atheroscler. Res.,* 1969, *9,* 335-338.

240. Mc Donald L., Edgill M. : Dietary restriction and coagulability of the blood in ischaemic heart disease. *Lancet,* 1958, *1,* 996-998.

241. Mc Kay D.G. : Progress in disseminated intravascular coagulation. *Calif. Med.,* 1969, *111,* 186-199 et 279-290.

242. Mc Nicol G.P., Wilson P.A., Douglas A.S. : The influence of fibrinogen breakdown products on the aggregation of platelets. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1969, Supplt. *32,* 169-170.

243. Mehrishi J.N. : Phosphate groups (receptors ?) on the surface of human blood platelets. *Nature,* 1970, *226,* 452-453.

244. Merskey C. : Diagnosis and treatment of intravascular coagulation. *Brit. J. Haemat.,* 1968, *15,* 523-526.

245. Mester L., Moczar E., Vass G., Szabados L. : Structure et rôle des fractions glucidiques du fibrinogène. *Path. Biol.,* 1965, *13,* 540-545.

246. Meyer D., Larrieu M.J. : Von Willebrand factor and platelet adhesiveness. *J. clin. Path.,* 1970, *23,* 228-231.

247. Michal F., Penglis F. : Inhibition of serotonin induced platelet aggregation in relation to thrombus production. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 1969, *166,* 276-284.

248. Minkin M.J., Steiner M. : Alteration of platelet adhesion by changes in platelet surface charge. *Proc. IInd. Cong. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis,* Oslo, 1971.

249. Molinas F., Von Kaulla K.N. : On the effect on human thrombocytes of synthetic organic fibrinolytic compounds. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1969, *21,* 46-64.

250. Moriau M. : Have the platelet antiheparin and antiplasmin activities the same support ? *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1969, *22,* 403-407.

251. Morris C.D.W. : Acetylsalicylic acid and platelet stickness. *Lancet,* 1967, *1,* 279-280.

252. Morris C.D.W. : Observations on the effect of glass beads on platelet aggregation and its relation to platelet stikiness. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1968, *20,* 345-353.

253. Müller-Berghaus G. : Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1969, *36,* 45-61.

254. Murer E.H. : Release reaction and energy metabolism in blood platelets with special reference to the burst in oxygen uptake. *Biochim. Biophys. Acta,* 1968, *162,* 320-326.

255. Murer E.H. : Thrombin-induced release of calcium from blood platelets. *Science,* 1969, *166,* 623.

256. Murer E.H. : Clot retraction and energy metabolism of platelets. Effect and mechanism of inhibitors. *Biophys. Acta,* 1969, *172,* 266-276.

257. Murer E.H. : A comparative study of the action of release inducers upon platelet release and phosphorus metabolism. *Biochim. Biophys. Acta,* 1969, *192,* 138-140.

258. Murer E.H., Holme R. : A study of the release of calcium from human blood platelets and its inhibition by metabolic inhibitors, N-ethylmaleimide and aspirin. *Biochim. Biophys. Acta,* 1970, *222,* 197-205.

259. Mustard J.F. : Changes in the platelet levels of non transfused patients following surgical operations. *Acta Haematol.,* 1957, *17,* 257-262.

260. Mustard J.F. : Blood flow and platelet interaction with surfaces. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis,* Oslo, 1971.

261. Mustard J.F., Glynn M.F., Hovig T., Jorgensen L., Packham M.A., Nishizawa E., Rowsell H.G. : Platelets, blood coagulation and thrombosis. In : Johnson S.A. and Seegers W.H. « Physiology of hemostasis and thrombosis ». Springfield, Thomas, 1967, 288-326.

262. Mustard J.F., Glynn M.F., Nishizawa E.E., Packham M.A. : Platelet surface interactions : relation-ship to thrombosis and hemostasis. *Fed. Proc.,* 1967, *26,* 106-114.

263. Mustard J.F., Hegardt B., Rowsell H.C., Mac Millan R.L. : Effect of adenosine nucleotides on platelet aggregation and clotting time. *J. Lab. Clin. Med.,* 1964, *64,* 548-559.

264. Mustard J.F., Packham M.A. : The assessment of platelet adherence. *J. Atheroscler. Res.,* 1967, *7,* 405-407.

265. Mustard J.F., Packham M.A. : Thrombo-embolism. A manifestation of the response of blood to injury. *Circulation,* 1970, *42,* 1-21.

266. Mustard J.F., Packham M.A. : Factors influencing platelet function : Adhesion, Release and Aggregation. *Pharmacol. Rev.,* 1970, *22,* 97-187.

267. Mustard J.F., Packham M.A., Rowsell H.C., Jorgensen L. : The role of thrombogenic factors in atherosclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sciences,* 1965, 848-859.

268. Mustard J.F., Packham M.A., Rowsell H.C., Jorgensen L. : The role of platelets in thrombosis and atherosclerosis. In : Brinkhous K.M. et col. « Platelets : their role in hemostasis and thrombosis ». Stuttgart, Schattauer-Verlag, 1967, 261-274.

269. Nachman R.L. : Platelet proteins. *Seminars Hematol.,* 1968, *5,* 18-31.

270. Nachman R.L., Ferris B. : Studies on human platelet protease activity. *J. Clin. Invest.,* 1968, *47,* 2 530-2 540.

271. Nachman R.L., Ferris B. : Human platelet membrane protein. *Biochemistry,* 1970, *9,* 200-205.

272. Nachman R.L., Marcus A.J. : Immunological studies of protein associated with the subcellular fractions of thrombasthenic and afibrinogenaemic platelets. *Brit. J. Haemat.,* 1968, *15,* 181-189.

273. Nachman R.L., Weksler B. : Characterization of human platelet granule vascular permeability factor. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis,* Oslo, 1971.

274. Najean Y., Ardaillou N., Dresch C. : Platelet lifespan. *Ann. Rev. Med.,* 1969, *20,* 47-62.

275. Negus D., Pinto D.J., Brown N. : Platelet adhesiveness in postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1969, *1*, 220-224.

276. de Nicola P. : Médications fibrinolytiques de longue durée. Médications actives sur l'agrégation des plaquettes. *Angéiologie Fr.*, 1968, *20*, 45-53.

277. Niewiarowski S. : New tests for the diagnosis of consumption coagulopathy. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, supplt. *36*, 277-279.

278. Niewiarowski S., Regoeczi E., Stewart G.J., Mustard J.F. : Interaction of platelets with polymerizing fibrin. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.

279. Niewiarowski S., Stuart R.K., Thomas D.P. : Activation of intravascular coagulation by collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1966, *123*, 196-200.

280. Niewiarowski S., Worowski K., Farbiszewski R., Lipinski B. : Effect of thrombin and plasmin in vivo on the release of platelet factor 4 (P.F. 4). *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, supplt. *32*, 173-177.

281. Nishizawa E.E., Haldar J. : Phospholipid synthesis during platelet aggregation. *Fed. Proc.*, 1967, *26*, 760.

282. Nishizawa E.E., Hovig T., Lotz F., Rowsell H.C., Mustard J.F. : Effect of a natural phosphatidyl serine fraction on blood coagulation, platelet aggregation and haemostasis. *Brit. J. Haemat.*, 1969, *16*, 487-499.

283. Noé F. : Contribution à l'étude de l'action sur l'hyperlipémie de l'héparinate de calcium administré par voie sous-cutanée. *Thèse Médecine*, Toulouse, 1969, 126 pages.

284. Nordoy A., Lund S. : Platelet factor 3 activity, platelet phospholipids and their fatty acid and aldehyde pattern in normal male subjects. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1968, *22*, 328-338.

285. Nordström S. : Effects of fibrinolytic inhibitors and heparin on induced intravascular coagulation. *Acta Physiol. Scand.*, 1970, Supplt. *337*, 1-35.

286. O'Brien J.R., Finch W. Clark E. : Platelet-bound and platelet factor 4 : Effects of aggregating agents, of aggregation, and of aspirin. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1970, *134*, 1 128-1 131.

287. O'Brien J.R., Shoobridge S.M., Finch W.J. : Comparison of the effect of heparin and citrate on platelet aggregation. *J. Clin. Path.*, 1969, *22*, 28-31.

288. Olef I. : The differential platelet count : its clinical significance. *Arch. Intern. Med.*, 1936, *57*, 1 136-1 185.

289. den Ottolander G.J.H., Leijnse B., Cremer-Elfrink H.M.J. : Plasmatic and platelet anti-plasma ans anti-activators. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1967, *18*, 404-415.

290. Packham M.A., Ardlie N.G., Mustard J.F. : The effect of adenine compounds on platelet aggregation. *Amer. J. Physiol.*, 1969, *217*, 1 009-1 017.

291. Panak A. : Fibrinoformation et fibrinolyse. Contribution à l'étude cinétique. *Thèse Médecine*, Toulouse, 1970, 149 pages.

292. Pavlovsky M., Moreno S. : Agregacion plaqueteria. Tecnica para su estudio. *Medicina*, 1968, *28*, 49-60.

293. Penglis F., Michal F. : The induction of blood platelet aggregation by divalent cations. *Experientia*, 1969, *25*, 745-746.

294. Penttinen K., Myllyla G., Makela O., Vaheri A. : Soluble antigen-antibody complexes and platelet aggregation. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1969, *77*, 309-317.

295. Penttinen K., Saikku P., Myllyla G., Brummer-Korvenkontio M., Oker-Blom N. : The platelet aggregation test in group B arbovirus infections. *J. Hyg. Camb.*, 1970, *68*, 71-76.

296. Pepper D.S., Morre S., Cash J.D. : Preliminary studies on the isolation and characterization of human platelet anti-heparin activity (Platelet. Factor 4). *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.

297. Pérot C.J. : Bases biologiques du traitement prophylactique des thromboses postopératoires. *Commun. III*[e] *Confront. Choay*, Bendor, 1971.

298. Pérot G. : Perturbations de la coagulation sanguine dans la période postopératoire. *Mémoire*, 1969, 86 pages.

299. Peterson J., Zucker M.B. : The effect of adenosine monophosphate, arcaine and anti-inflammatory agents on thrombosis and platelet function in rabbits. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *23*, 148-158.

300. Pfleiderer Th., Rudolf P., Michiel W. : Inhibition of lipid-induced platelet aggregation in vivo with acetylsalizylic acid. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Hoemostasis*, Oslo, 1971.

301. Philp R.B. : Species-dependent inhibition of platelet aggregation by adenosine and dipyridamole : paradoxical potentiation in the rat. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *23*, 129-139.

302. Philp R.B., Lemieux J.P.V. : Interactions of dipyridamole and adenosine on platelet aggregation. *Nature*, 1969, *221*, 1 162-1 164.

303. Poller L., Priest C.M., Thromson J.M. : Platelet aggregation during oral contraception. *Brit. Med. J.*, 1969, *4*, 273-274.

304. Poplawski A. : The effect of angitensin II on the platelet aggregation induced by adenosine-diphosphate, epinephrine and thrombin. *Experientia*, 1970, *26*, 86.

305. Prentice C.R.M., Turpie A.G.G., Hassanein A.A., Mc Nicol G.P., Douglas A.S. : Changes in platelet behaviour during arvin therapy. *Lancet*, 1969, *1*, 644-647.

306. Puzzkin E., Jerushalmy Z. : Effect of connective tissue and collagen on lactate production : possible role of acid mucopolysaccharides. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1968, *129*, 346-351.

307. Quick A.J. : Salicylates and bleeding : the aspirin tolerance test. *Amer. J. Med. Sci.*, 1966, *252*, 265-269.

308. Raby C. : Biologie des hémorragies et des thromboses. Paris, Masson, 1966, 371 pages.

309. Raby C. : Diagnostic biologique de l'hypercoagulabilité potentielle (application au diagnostic de la coagulation intravasculaire disséminée). Fiche technique. *Coagulation*, 1968, *1*, 371-375.

310. Raby C. : Principes du traitement des hypercoagulabilités par une thérapeutique anticoagulante rationnelle. *La Presse Médicale*, 1969, *77*, 17-19.

311. Raby C. : Coagulations intravasculaires disséminées et localisées. Paris, Masson, 1970, 199 pages.

312. Raby C. : La mesure de l'I.P.T. du T.E.G. sur sang total. *Commu. III*[e] *Confront., Choay*, Bendor, 1971.

313. Raby C. : Prévention des thrombo-embolies postopératoires précoces par l'héparinisation préopératoire. *Comm. III^e Confront., Choay,* Bendor, 1971.

314. Rafelson M.E., Booyse F.M. : Molecular aspects of platelet aggregation. In : Caen J. « Platelet aggregation ». Paris, Masson, 1971, 95-107.

315. Rand P.W., Barker N., Lacombe E. : Effects of plasma viscosity and aggregation on whole-blood viscosity. *Amer. J. Physiol.,* 1970, *218,* 681-688.

316. Renaud S., Lecompte F. : Hypercoagulability induced by hyperlipemia in rat, rabbit and man. *Circul. Res.,* 1970, *27,* 1 003-1 011.

317. Renaud S., Kuba K., Goulet C., Lemire Y., Allard C. : Relationship between fatty-acid composition of platelets and platelet aggregation in rat and man. Relation to thrombosis. *Circulation Rés.,* 1970, *26,* 553-564.

318. Reuter H., Linker H. : The effect of urea on aggregation and incubation. Resistance of human platelets. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1969, *21,* 403-408.

319. Robert B., Soria C. : Role of platelet elastase and cathepsins in tissue degradation. In : Caen J. « Platelet aggregation ». Paris, Masson, 1971, 79-84.

320. Robinson C.W., Mason R.G., Wagner R.H. : Effect of sulfhydryl inhibitors on platelet agglutinability. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* 1963, *113,* 857-861.

321. Rodman N.F. : Sequential changes in platelet ultrastructure in a white thrombus model. In : Johnson S.A. and Seegers W.H. « Physiology of hemostasis and thrombosis ». Springfield, Thomas, 1967, 266-287.

322. Rodman N.F., Mason R.G. : Effects of blood coagulation factors on blood-solid surface interaction. *Proc. IInd. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis,* Oslo, 1971.

323. Rosner P. : Adhésivité plaquettaire et thrombose. *Rev. Méd. Sui. Rom.,* 1968, *11,* 786-796.

324. Rosner P., Bouvier C.A., Berthoud S. : Mesure de l'adhésivité plaquettaire au verre. Modification de la méthode de Hellem. *Nouv. Rev. Fran. Hémat.,* 1967, *7,* 185-194.

325. Rossi E.C. : Effects of ethylenediamine tetraacetate (EDTA) and citrate upon platelet glycolysis. *J. Lab. Clin. Med.,* 1967, *69,* 204-216.

326. Rozenberg M.C., Holmsen H. : Adenine nucleotide metabolism of blood platelets. II. Uptake of adenosine and inhibition of ADP-induced platelet aggregation. *Biochim. Biophys. Acta,* 1968, *155,* 342-352.

327. Ruzicka F., Fierkens D. : Thrombozytenausbeitungstest im elecktronenmikroskop. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1971, *25,* 1-12.

328. Sahud M.A., Aggeler P.M. : Utilization of ascorbic acid during platelet aggregation. *Proc. Soc. Exp. Biolo. and Med.,* 1970, *134,* 13-16.

329. Salzman E.W. : Measurement of platelet adhesiveness. A simple in vitro technique demonstrating an abnormabity in von Willebrond's disease. *J. Lab., Clin. Med.,* 1963, *62,* 724-735.

330. Salzman E.W., Néri L.L. : Cyclic 3'5'-adenosine monophosphate in human blood platelets. *Nature*, 1969, *224*, 609-610.

331. Sawyer P.N., Reardon J.H., Ogoniak J.C. : Irreversible electrochemical precipation of mammalian platelets and intravascular thrombosis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, U.S.A., 1965, *53*, 200-207.

332. Sawyer P.N., Srinivasan S. : Dependance of thrombosis on the electrochemical characteristics of the blood vessel wall, blood cells and prosthetic material. *5th. Europ. Conf. Microcirculation*, Gothenberg, 1968, Bibli. anat., *10*, 405-417.

333. Schneider Ch.L. : Disseminated intravascular coagulation, thrombosis versus fibrination, in clinical disease states. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, *36*, 1-43.

334. Scott G.B.D., Kenefick J. : The influence of haemodynamics on the structure and organisation of experimental red thrombi. *Br. J. Exp. Path.*, 1970, *51*, 404-410.

335. Seegers W.H. : Blood clotting enzymology. New York, *Academie Press*, 1967, 628 pages.

336. Seegers W.H. : Physiology of blood coagulation : Advances, Problems and Present Status. *Pflügers Archiv.*, 1968, *299*, 226-246.

337. Seegers W.H., Mc Coy L., Marciniak E. : Blood-clotting enzymology. Three basic reactions. *Clin. Chem.*, 1968, *14*, 97-115.

338. Seegers W.H., Mc Coy L., Marciniak E., Murano G. : Theory of blood coagulation : Applications in disseminated intravascular coagulation. In : Mammen E.F. et col. « Disseminated intravascular coagulation ». Stuttgart, Schattauer-Verlag, 1969, 239-268.

339. Seegers W.H., Nieft M.L., Vandenbelt J.M. : De composition products of fibrinogen and fibrin. *Arch. Biochem.*, 1945, *7*, 15-19.

340. Shainoff J.R., Page I.H. : Significance of cryoprofibrin in fibrinogen-fibrin conversions. *J. Exp. Med.*, 1962, *116*, 687-707.

341. Shapiro S., Sherwin B., Gordimed H. : Postoperative thromboembolization : platelet count and prothrombin time after surgical operations ; simple method for detecting reductions and elevations of prothrombin concentration (or activity) of blood plasma. *Ann. Surg.*, 1942, *116*, 175-183.

342. Sharnoff J.G., de Blasio G. : Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin prophylaxis. *Lancet*, 1970, 1 006-1 007.

343. Sheppard B.L., French J.E. : Platelet adhesion in rabbit arteries observed by scanning and transmission electron microscopy. *Nature*, 1970, *225*, 1 054-1 055.

344. Sheppard B.L., French J.E. : Platelet adhesion in the rabbit abdominal aorta following the removal of the endothelium : a scanning and transmission electron microscopical study. *Proc. Roy. Soc. Lond. B.*, 1971, *176*, 427-432.

345. Shirasawa K., Chandler A.B. : Fine structure of the bond between platelets in artificial thrombi and platelets aggregates induced by adenosine diphosphate. *Amer. J. Path.*, 1969, *57*, 127-152.

346. Silver M.J. : Role of calciums ions and phospholipids in platelet aggregation and plug formation. *Amer. J. Physiol.*, 1965, *209*, 1 128-1 136.

347. Silver M.J. : Platelet aggregation and plug formation : a model test system. *Amer. J. Physiol.*, 1970, *218*, 384-388.

348. Silver M.J. : Platelet aggregation and plug formation : studies on mechanism of action. *Amer. J. Physiol.*, 1970, *218*, 389-395.

349. Simmons R.L., Collins J.A., Heisterkamp C.A., Mills D.E., Andren R., Phillips L.L. : Coagulation disorders in combat casualties : I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. III. Post-resuscitative changes. *Ann. Surg.*, 1969, *169*, 455-482.

350. Sinakos Z., Caen J.P. : Platelet aggregation in mammalians (human, rat, rabbit, guinea-pig, horse, dog) a comparative study. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1967, *17*, 99-111.

351. Sixma J.J., Nijessen J.G. : Characteristics of platelet factor 3 release during A.D.P. induced aggregation. Comparison with 5 hydroxytryptamine release. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *24*, 206-213.

352. Skoza L., Zucker M.B., Jerushalmy Z. Grant R. : Kinetic studies of platelet aggregation induced by adenosine diphosphate and its inhibition by chelating agents, guanidino compounds and adenosine. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1967, *18*, 713-775.

353. Smythe H.A., Ogryzlo M.A., Murphy E.A., Mustard J.F. : The effect of sulfinpyrazone (anturan) on platelet economy and blood coagulation in man. *Can. Med. Ass. J.*, 1965, *92*, 818-821.

354. Solomon H.M., Spirt N.M., Abrams W.B. : The accumulation and metabolism of dopamine by the human platelet. *Clin. Pharm. Therap.*, 1970, *11*, 838-845.

355. Solum N.O. : Platelet aggregation during fibrin polymerization. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1966, *18*, 577-587.

356. Spaet T.H., Erickson R.B., Spielvogel A.R. : The hemostatic sequence. In : Johnson S.A. and Seegers W.H. « Physiology of hemostasis and thrombosis ». Springfield, Thomas, 1967, 154-178.

357. Spaet T.H., Lejnieks I. : A technique for estimation of platelet-collagen adhesion. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1969, *132*, 1 038-1 041.

358. Spaet T.H., Zucker M.B. : Mechanism of platelet plug formation and role of adenosine diphosphate. *Amer. J. Physiol.*, 1964, *206*, 1 267-1 274.

359. Stachurska J., Latallo Z., Kopéc M. : Inhibition of platelet aggregation by dialysable fibrinogen degradation products (FDP). *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1970, *23*, 91-98.

360. Stoltz J.F., Stoltz M., Gineste J., Streiff F., Larcan A. : Influence du pH sur la mobilité électrophorétique des hématies et des plaquettes humaines. Recherche du « Point isoélectrique ». *Path. Biol.*, 1970, *18*, 159-162.

361. Stoltz J.F., Stoltz M., Larcan A. : Induced platelet aggregation and Zeta Potentiel. *5th. Europ. Conf. Microcirculation*, Gothenburg, 1968, Bibl. anat., *10*, 474-479.

362. Stormorken H. : The release reaction of secretion. *Scand. J. Haemat.*, 1969, Supplément *9*, 1-24.

363. Stuart R.K. : Platelet function studies in human beings receiving 300 mg of aspirin per day. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970, *75*, 463-471.

364. Svard P.O. : The effect of an ensyme preparation from aspergillus oryzae on the aggregation of rabbit platelets in vitro. *Scand. J. Haematol.*, 1966, *3*, 277-289.

365. Taylor F.B., Zucker M.B. : Prolonged clot lysis time and absence of platelet γ M-globulines in patients with thrombasthenia. *Nature* (London), 1969, 222, 99.

366. Thilo D., Von Kaulla K.N. : Structure-dependant inhibition by synthetic fibrinolytic anions of collagen-induced aggregation of human platelets. *J. Med. Chem.*, 1970, *13*, 503-510.

367. Thomas F. : La prévention du risque thrombo-embolique en chirurgie par l'utilisation de l'iodohéparinate de sodium administré par voie sublinguale (« efficacité contrôlée » par le test d'adhésivité plaquettaire de Salzman). *Thèse Médecine, Nancy*, 1969, *Abstract.*

368. Thouverez J.P., Belleville J.F., Bellevègue M. : Etude photométrique de l'agrégabilité plaquettaire en présence d'ADP. Une adaptation de la technique avec agitation continue de Sinakos et Caen au spectrophotomètre UNICAM S.P. 800. *Coagulation*, 1968, *1*, 285-291.

369. Thuot C., Larrieu M.J. : Fibrinogen degradation products : a critical study of two assay methods. *Rev. Europ. Etudes clin. et biol.*, 1971, *16*, 27-34.

370. Tocantins L.M., Kazal L.A. : Blood coagulation hemorrhage and thrombosis. New York, Grune et Stratton, 1964, 532 pages.

371. Tria E., Scanu A.M. : Structural and functional aspects of lipoproteins in living systems. Londres, Academic Press, 1969, 661 p.

372. Trobisch H. : Studies in the release mechanism of platelet factor 3. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thrombos. Haemostasis*, Oslo, 1971.

373. Ts'Ao C.H., Glagov S. : Platelet adhesion to subendothelial components in experimental aortic injury. Role of fine fibrils and basement membrane. *Br. J. Exp. Path.*, 1970, *51*, 423-427.

374. Vairel E. : Mécanismes enzymatiques de la coagulation sanguine. *Confrontations*, 1969, *4*, 21-28.

375. Vairel E.G. : Altération du potentiel lytique chez l'opéré. *Commun. III^e Confront., Choay*, Bendor, 1971.

376. Vinazzer M. : Die postoperative thrombose : bereitschaft. Entstehungsursacher und prophylaktische Möglichkeiten. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1969, supplt. *33*, 1-90.

377. Vittori J., Foray J., Thépaut L., Lévêque J.N. : Les complications thromboemboliques postopératoires chez le sujet jeune. Etude d'une statistique de 2 725 interventions. *Lyon Chirurg.*, 1967, *63*, 907-910.

378. Warner E.D., Hoak J.C., Connor W.E. : The role of fatty acids in platelet aggregation and thrombosis. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1967, Supplt. *26*, 249-259.

379. Warren B.A., Davey M.G. : Electron microscopy of human platelet aggregates formed in vitro with and without fibrin production. *Angiologica*, 1970, *7*, 84-103.

380. Warren B.A., de Bono A.H.B. : The ultrastructure of initial stages of platelet aggregation and adhesion to damaged vessel walls in vivo. *Br. J. Exp. Path.*, 1970, *51*, 415-422.

381. Weiss L. : Physical aspects of cell contact phenomena. *Proc. IInd. Cong. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis*, Oslo, 1971.

382. Westerholm B. : Dextran-induced release of 5-hydroxytryptamine from rabbit platelets. *Acta Physiol. Scand.*, 1966, *67*, 236-242.

383. White J.G. : Fine structural alterations induced in platelets by adenosine diphosphate. *Blood,* 1968, *31,* 604-621.

384. White J.G. : Platelet microtubules and microfilaments : Effects of cytochalasin B on structure and function. In : Caen J. « Platelet aggregation ». Paris, Masson, 1971, 15-52.

385. White J.G., Krivit W. : An ultrastructural basis for the shape changes induced in platelets by chilling. *Blood,* 1967, *30,* 625-635.

386. Wilner G.D., Nossel H.L., Le Roy E.C. : Aggregation of platelets by collagen. *J. Clin. Invest.,* 1968, *47,* 2 616-2 621.

387. Wilson P.A., Mc Nicol G.P., Douglas A.S. : Effect of fibrinogen degradation products on platelet aggregation. *J. Clin. Pathol.* (London), 1968, *21,* 147-153.

388. Woelk H., Weber E., Nagel W. : Isolation and properties of a particulate bound trypsin inhibitor from pig platelets and its interaction with thrombin. *Proc. IInd. Congr. Intern. Soc. Thromb. Haemostasis,* Oslo, 1971.

389. Woodin A.M., French J.E., Marchesi V.T. : Morphological changes associated with the extrusion of protein induced in the polymorphonuclear leucocyte by staphylococcal leurocidin. *Biochem.,* 1963, *87,* 567-571.

390. Woodin A.M., Wieneke A.A. : Role of leucocidin and triphosphoinositide in the control of potassium permeability. *Nature* (London), 1968, *220,* 283-286.

391. Wright H.P. : Changes in the adhesiveness of blood platelets following parturition and surgical operations. *J. Pathol. Bacteriol.,* 1942, *54,* 461-468.

392. Wright J.H. : The origin and nature of the blood platelets. Boston, *Med. and Surg. J.,* 1906, *154,* 643.

393. Youssef A.H., Barkhan P. : Inhibition by aspirin of release of antiheparin activity from human platelets. *Brit. Med. J.,* 1969, *3,* 394-396.

394. Zbinden G., Tomlin S. : In vitro assay of platelet adhesiveness with washed and tanned human red cells. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.,* 1968, *20,* 384-396.

395. Zbinden G., Tomlin S. : Effect of heparin on platelet adhesiveness. *Acta Haemat.,* 1969, *41,* 264-275.

396. Zivkovic R., Detwiller T.C. : Thrombin-induced release of glycolytic intermediates from rat platelets. *Biochim. Biophys. Acta,* 1970, *201,* 502-505.

397. Zucker M.B., Vroman L. : Platelet adhesion induced by fibrinogen absorbed on to glass. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med..,* 1969, *131,* 318-320.

398. Zweifler A.J., Sanbar S.S. : Inhibition of platelet adhesiveness and aggregation by benzyl alcohol and phenol. *Thrombos. Diathes Haemorrh.,* 1969, *21,* 362-366.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

PREFACE 17

ADHÉSIVITÉ PLAQUETTAIRE 21

I — Introduction ; généralités. 23

II. — Rappel physiologique 29

I. - Adhésivité des plaquettes au collagène 32

II. - Adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales .. 38

III. - Adhésion des plaquettes à la membrane basale 40

IV. - Adhésion des plaquettes aux fibres élastiques 40

V. - Adhésion des plaquettes à la fibrine 41

VI. - Adhésion des plaquettes aux autres surfaces 42

III — Méthodes d'Etude 45

L'HÉMOSTASE DANS LA PÉRIODE POST-OPÉRATOIRE 53

I. — Introduction 53

II. — Physiopathologie de l'Hémostase dans la période post-opératoire 59

A - Rappel de la physiologie de l'Hémostase 61

B - Physiopathologie de l'Hémostase dans la période post-opératoire 69

* Facteurs associés 73

III. — Méthodes d'étude de l'Hémostase dans la période post-opératoire 79

1°) Tests de coagulabilité globale 81

2°) Plaquettes et fonctions plaquettaires 82

3°) Etude de la coagulation 85

4°) Exploration de la fibrinolyse 88

Pages

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX PERSONNELS 93

I. — Protocole expérimental 95

A. - Méthodologie 97

1. Répartition des malades 99

2. Chronologie des examens 100

3. Bilans 100

B. - Techniques utilisées 101

1. Hémostase primaire 103

2. Coagulation proprement dite 103

3. Fibrinolyse 107

4. Temps de Howell-Fibrinogène 116

II. — Résultats 119

III. — Commentaires 147

CONCLUSION 153

BIBLIOGRAPHIE 159

IMPRIMERIE FORESTIÉ, 23, RUE DE LA RÉPUBLIQUE - 82000 MONTAUBAN